

CÁNCERES PEDIÁTRICOS HEMATOLÓGICOS

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción: epidemiología, aspectos clínicos y enfoque

III. Neoplasias hematológicas

- Leucemia linfoblástica aguda
 - o Terapéutica
 - Tratamiento de inducción
 - Profilaxis del sistema nervioso central
 - Tratamiento posremisión
 - Tratamiento de las recidivas
- Leucemia mieloide aguda
 - o Terapéutica
 - Tratamiento de inducción
 - Tratamiento posremisión
 - Terapia de mantenimiento
- Linfoma de Hodgkin
 - o Terapéutica
 - Radioterapia
 - Quimioterapia
 - Inmunoterapia
- Linfomas No-Hodgkin
 - o Terapéutica
 - Fármacos anti-linfoma
 - o Linfoma de Burkitt
 - o Linfoma anaplásico de células grandes
 - o Linfoma linfoblástico de células T
 - o Linfoma difuso de células B grandes

IV. Prevención

V. El papel asistencial del farmacéutico

VI. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Cada 21 de diciembre se celebra en España el **Día Nacional del Niño con Cáncer**, una iniciativa impulsada por la Federación Española de Padres de Niños con Cáncer y respaldada por el Ministerio de Sanidad, que precede y complementa a la celebración del Día Internacional del Cáncer Infantil, el 15 de febrero. Ambas fechas comparten el símbolo de un lazo dorado y tienen como objetivo sensibilizar y concienciar a las autoridades y a toda la sociedad sobre la importancia de los desafíos a los que se enfrentan los niños y adolescentes con esta patología, y sus familias, así como de la necesidad de que todos ellos, en cualquier lugar del mundo, tengan acceso a un diagnóstico y tratamiento preciso y a tiempo.



El cáncer infantil, término genérico que designa a un amplio grupo de enfermedades neoplásicas (que, *a priori*, pueden ser de todo tipo) desarrolladas en la edad pediátrica, es una de las principales causas de mortalidad entre niños y adolescentes de todo el mundo, la primera en niños de 0 a 14 años de edad. Cada año se diagnostican hasta 300.000 nuevos casos en pacientes de entre 0 y 18 años, más de 1.100 en España. Entre ellos, los tumores hematológicos y los del sistema nervioso central son los más prevalentes, no asociándose en una amplia mayoría a causas o factores de riesgo concretos (solo un 10% se relacionan con una predisposición genética). En conjunto, se trata de problemas de salud que, además de la relevancia sanitaria y económica, conllevan un elevado impacto psicológico y emocional para pacientes, familiares y para toda la sociedad.

Afortunadamente, su mortalidad es relativamente baja, estimándose tasas de supervivencia a los 5 años cercanas al 80% en los países de nuestro entorno, y que alcanzan el 100% en algunos tipos concretos de tumores. Se ha demostrado que el diagnóstico precoz es vital en la mejora del pronóstico, a fin de asegurar un acceso temprano al tratamiento; ello requiere de la concienciación de las familias y profesionales sanitarios, de un acceso equitativo a la atención sanitaria y de una mejora en la evaluación clínica y estadificación de los tumores. Si bien en los últimos años se han incorporado avances importantes en el manejo de algunos tumores infantiles, la mayoría de ellos suelen tratarse con las terapias oncológicas “clásicas” (cirugía, radio y quimioterapia), por lo que resulta esencial que se destinen mayores recursos económicos en la investigación de tratamientos más eficaces y seguros, también para la mejora de los equipamientos e instalaciones sanitarias relacionadas con esta dura enfermedad.

En la conmemoración de la citada efeméride, en que diversas organizaciones e instituciones organizan talleres y jornadas informativas, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España quiere participar con la publicación del presente Punto Farmacológico. Se trata de un informe técnico que aborda la epidemiología del cáncer pediátrico en España y revisa los principales aspectos clínicos de las neoplasias más frecuentes en niños y adolescentes, centrandose el foco en su terapéutica farmacológica y los últimos avances incorporados. Se revisa también el papel asistencial que el profesional farmacéutico puede desarrollar para con los pacientes y sus familiares, en términos de educación sanitaria, detección precoz y optimización de la farmacoterapia.

INTRODUCCIÓN: epidemiología, aspectos clínicos y enfoque

La oncología pediátrica engloba un grupo variado de enfermedades neoplásicas, tanto hematológicas como tumores sólidos, que afectan a niños y adolescentes, cada una con su propio diagnóstico, pronóstico y tratamiento, pero caracterizadas todas ellas por proliferación descontrolada de al menos un tipo celular. De forma general, se habla de “niños” entre las edades de 0 y 14 años y de “adolescentes” entre los 15 y los 18 años. En todos los casos, son problemas de salud que, además de su elevado impacto sanitario y económico, conllevan una alta carga psicológica y emocional para los familiares de los pacientes y para toda la sociedad, y a los que no siempre se les presta la atención que merecen por quedar ocultos en la abundancia de los cánceres propios de la edad adulta.

Hablando, en líneas generales, de “cáncer pediátrico”, se trata de una patología considerada poco frecuente en esa población, aunque en los últimos años viene presentando un aumento considerable. Según datos de la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer), actualmente se diagnostican más de 250.000 nuevos casos de niños y adolescentes con cáncer en el mundo – pueden representar entre el 1% y el 3% de todos los casos de cáncer–, perteneciendo unos 15.000 diagnósticos al continente europeo; no obstante, algunos autores apuntan a que hasta el 80% de ellos se dan en países en vías de desarrollo. Se ha llegado a considerar la **primera causa de mortalidad en los niños** entre los 5 y 14 años a nivel mundial, también en los países desarrollados, causante de más de 90.000 muertes anuales (más de 3.000 en Europa). A principios de este siglo, los fallecimientos por cáncer pediátrico constituían ya el 5% de años potenciales de vida perdidos para el conjunto de pacientes con cáncer entre los 0-70 años, siendo solamente superado en este aspecto por el cáncer de mama.

Se desconoce con exactitud la incidencia y evolución del cáncer pediátrico en España, y en mayor medida en población adolescente, pero el **Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP)**¹ ha supuesto un gran avance en su estudio epidemiológico. Aunque no recoge la totalidad de los casos, se estima que refleja actualmente una cobertura de más del 90% de los tumores infantiles en España, aproximándose al 100% de los casos en algunas regiones (Aragón, Cataluña, País Vasco, Madrid y Navarra).

Su último informe, presentado en 2018 y con datos relativos al periodo comprendido entre 1980 y 2017 (puede tener limitaciones debidas a una cobertura menor 70% en las últimas décadas del siglo XX), refleja que las enfermedades neoplásicas infantiles más prevalentes (**Figura 1**) son las **leucemias**, siendo la más común la leucemia linfoblástica aguda, seguido de los **tumores sólidos del sistema nervioso central y de los linfomas**, considerándose el linfoma No Hodgkin el más frecuente en la edad pediátrica (Pardo *et al*, 2018). En ese periodo se han notificado un total de 30.715 casos en pacientes de 0 a 19 años, por lo que se estima que en los últimos años se notifican en torno a 1.200-1.400 nuevos casos de cáncer en dicho grupo etario. Esto se traduce en una tasa de incidencia bruta para todos los tumores de 157 casos nuevos al año por cada millón de niños de 0-14 años (tasa estandarizada de 159,4 casos/millón), una cifra de incidencia muy similar a la de otros países cercanos de la UE, como Francia y Alemania, si bien representan solo entre el 0,5 y el 1% del total de neoplasias.

En concreto, según el citado Registro, los cánceres más incidentes en niños pre-adolescentes (0-14 años) son, en este orden, la leucemia linfoblástica aguda, los astrocitomas, los neuroblastomas, la leucemia mieloide aguda, los nefroblastomas y los linfomas Hodgkin y no

¹ Se trata de un proyecto científico colaborativo entre la Universidad de Valencia y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), considerado como registro de interés para el Sistema Nacional de Salud por el Ministerio de Sanidad, que sintetiza los resultados globales y progresos de la oncología pediátrica en España: todas las unidades de onco-hematología pediátricas hospitalarias son centros informantes del Registro y colaboran, junto con

los Registros de Cáncer autonómicos y provinciales, notificando los datos –incidencia y supervivencia– de los casos de tumores infantiles y de la adolescencia que diagnostican. Sin embargo, algunas asociaciones de pacientes han discutido que los datos sobre tumores en adolescentes no se registran debidamente, ya que la mayoría de esos casos son tratados en unidades de adultos.

Hodgkin (Pardo *et al.*, 2018). En la etapa adolescente (15-19 años), sin embargo, se ha descrito una incidencia variable, sobre todo en lo referente a tumores sólidos (Figura 2).

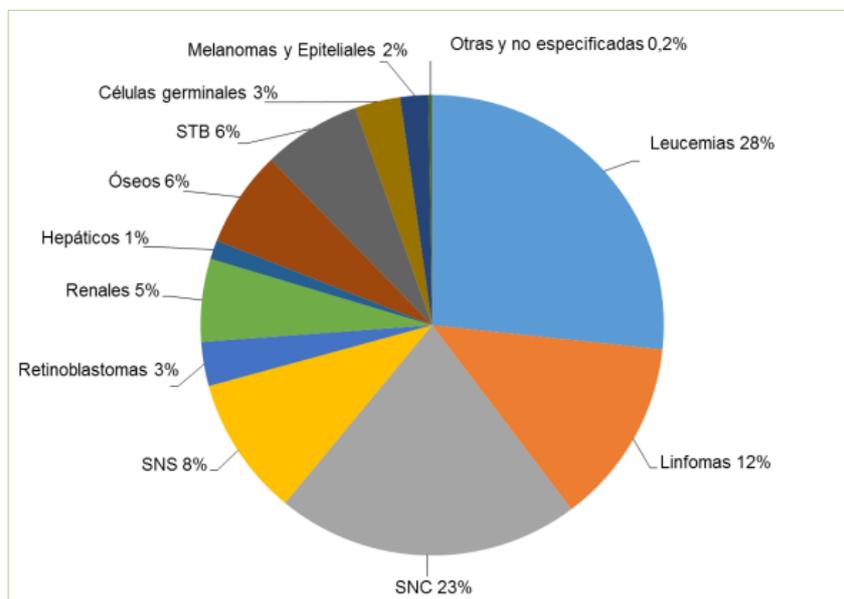


Figura 1. Porcentaje de casos de cánceres pediátricos (0-14 años) por grupo diagnóstico registrados en España en el periodo 2010-2017 según el RETI-SEHOP; total de casos: 8.248, excluyendo los tumores no clasificables y los pseudotumores. Tomada de (Pardo *et al.*, 2018). SNC: sistema nervioso central; SNS: sistema nervioso simpático o periférico; STB: sarcomas de tejidos blandos.

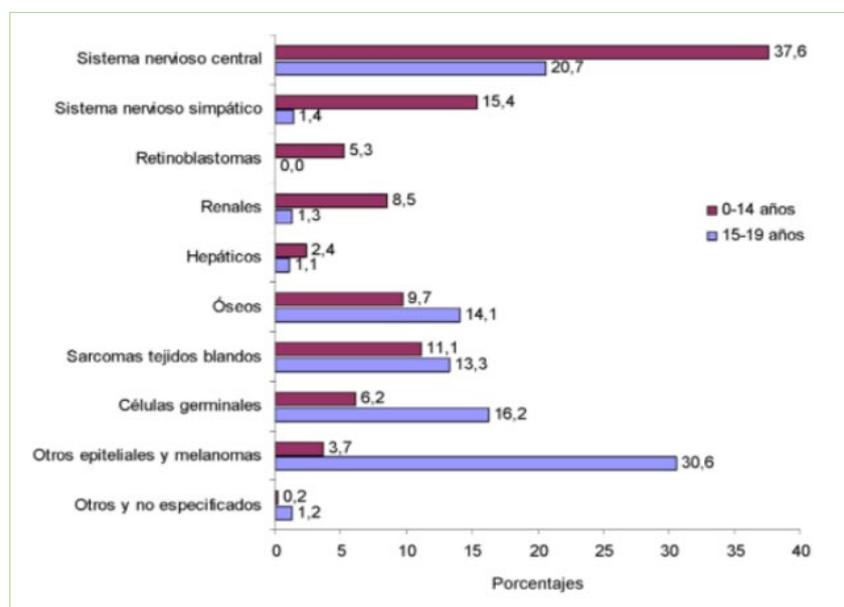


Figura 2. Porcentaje respecto del total de tumores sólidos en la infancia (0-14 años, periodo 2000-2011) y en la adolescencia (15-19 años, periodo 1982-2007). Tomado de: RETI-SEHOP (disponible en: <https://www.uv.es/rnti/cancerinfantil.html>).

Aunque pueden afectar por igual a niños que a niñas, en la incidencia de tumores infantiles en España hay un predominio del sexo masculino (57% de los casos). En cuanto a la edad de diagnóstico, la mayoría de los casos notificados en

el periodo evaluado (29.227) se refieren a niños de menos de 14 años; concretamente, casi la mitad de las neoplasias se presentan antes de los 4 años de edad: el 11% de los casos se dan en el primer año de vida, el 36% entre 1-4 años, el 28% entre 5-9 años y el 25% entre 10-14

años. A este respecto, una de las principales características de los tumores en población pediátrica es que, si se compara con la edad adulta (en que los tumores suelen desarrollarse más lentamente, con periodos de latencia de hasta varias décadas en algunos casos), la proliferación celular es más rápida y agresiva debido al carácter embrionario e inmaduro de las células tumorales (Ferrís *et al.*, 2004).

En cuanto a su **etiología**, los escasos factores de riesgo confirmados explican muy pocos casos de cáncer infantil. Como en la mayoría de tumores diagnosticados en edad adulta, el origen se considera **multifactorial**, incluyendo una variedad de factores medioambientales (físicos, químicos y biológicos) y genéticos, cuya interacción es todavía ampliamente desconocida. Se ha postulado que algunas alteraciones genéticas predisponentes –identificadas en cerca de un 10% de los niños con cáncer– podrían tener origen medioambiental y algunos factores (exposición a radiaciones ionizantes, sustancias químicas como benceno o tabaco, y virus) podrían actuar antes del nacimiento o de la concepción. Sin embargo, hasta hoy los estudios epidemiológicos no han podido identificar factores de riesgo medioambiental específicos (dificultados por la caracterización y cuantificación de las exposiciones preconceptionales, conceptionales, transplacentarias y posnatales), que, aunque se creen asociados a casi el 90% de los cánceres infantiles, aún necesitan confirmación.

Afortunadamente, uno de los aspectos más positivos en el abordaje de los cánceres infantiles es su **pronóstico**. *Grosso modo*, a día de hoy se consideran curables un 80% de los casos (ascendiendo hasta un 90-100% para algunos tipos concretos de cáncer, como retinoblastomas o linfomas de Hodgkin), gracias a los avances incorporados en técnicas diagnósticas, en el tratamiento y en el cuidado integral de los pacientes oncológicos pediátricos en las últimas cuatro décadas; también contribuye el hecho de que los niños suelen tolerar mejor los tratamientos que los pacientes adultos. Así, la tasa global de **supervivencia** a 5 años en niños con cáncer (0-14 años) en España alcanza casi el 80% para aquellos diagnosticados en 2005-2006, estimándose una mejora de casi 23 puntos porcentuales desde 1980, lo que ha supuesto una reducción a la mitad del riesgo de

mortalidad (Figura 3). En la cohorte de pacientes diagnosticados en 2009-2011, esa supervivencia a 5 años se estimó en el 79%, ascendiendo al 84% en la supervivencia a los 3 años.

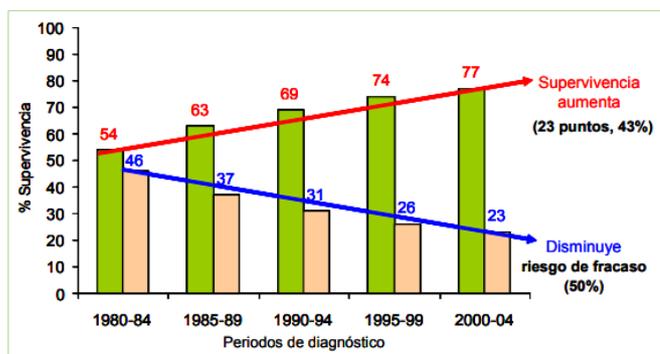


Figura 3. Supervivencia a 5 años del diagnóstico de los tumores infantiles (0-14 años). Evolución temporal en España. Tomado de: RETI-SEHOP (disponible en: <https://www.uv.es/rnti/cifrasCancer.html>).

De forma general, en nuestro entorno el pronóstico del cáncer infantil se ha estabilizado en las últimas 2 décadas, si bien se han reportado algunas diferencias notables en las tasas de supervivencia a 5 años variables entre países (por ejemplo, 44,9% en Letonia vs. 90,1% en Islandia para la cohorte de casos diagnosticados en 1990-94) y regiones europeas (por ejemplo, 62% en el este vs. 77% en el norte para la cohorte 1988-97). En contraste, las tasas de curación en los países subdesarrollados, en los que se concentran una mayoría de diagnósticos ($\approx 80\%$), son de tan solo el 10-20%, esto es, solo 1-2 niños de cada 10 sobrevivirán. Entre las principales causas de tal diferencia en estos países pueden identificarse: el acceso restringido al centro de tratamiento, una menor concienciación social y de los profesionales sanitarios, el coste de los medicamentos y las limitaciones de cuidados oncológicos especializados.

Se estima que unos 500.000 ciudadanos europeos son supervivientes de un cáncer pediátrico, pudiendo alcanzar fácilmente el millón hacia 2025. Hay que tener en cuenta que muchos de estos pacientes reciben tratamientos relativamente “antiguos”, con fármacos descubiertos hace más de 30 años, algunos de los cuales implican riesgos a largo plazo, de forma que un 20-40% de pacientes sufre algún tipo de secuela (Pardo *et al.*, 2018). Por ejemplo, algunos autores advierten de la necesidad de que

todos los niños tratados de un cáncer deban ser monitorizados durante la pubertad por el riesgo de que aparezcan hallazgos clínicos y analíticos sugestivos de insuficiencia gonadal, habida cuenta de que no hay un marcador clínico, hormonal o ecográfico suficiente para determinar si existe insuficiencia gonadal, lo que obliga a que el seguimiento de estos niños se prolongue a la edad adulta (Ibáñez *et al.*, 2007).

Por otra parte, ante la imposibilidad actual de una prevención primaria o secundaria del cáncer infantil, la lucha contra estas enfermedades reside en la tarea diagnóstica y terapéutica. Lo más común es que la sospecha de un cáncer en el niño derive de la consulta de pediatría, abordándose posteriormente el diagnóstico mediante pruebas analíticas, estudios de imagen (radiografía, ecografía, resonancia magnética o tomografía axial computarizada) e incluso gammagrafías; la mayoría de casos requerirán del análisis de las células tumorales por medio de una biopsia confirmatoria del diagnóstico.

Tal y como se ha sugerido previamente, cabe destacar que muchos hospitales de referencia en nuestro país y los de nuestro entorno tienen **unidades especiales de tratamiento de oncología hematológica pediátrica** formadas por equipos multidisciplinares (incluyen desde oncólogos infantiles, radiólogos, cirujanos o intensivistas, hasta farmacéuticos, enfermeros, psicólogos y trabajadores sociales) para el abordaje especializado de estos pacientes. No obstante, muchos adolescentes diagnosticados entre 15 y 18 años son tratados en unidades de adultos a pesar de las recomendaciones de las sociedades profesionales y del Ministerio de Sanidad, que coinciden en que la atención de los pacientes oncológicos adolescentes debe realizarse de forma óptima en unidades pediátricas: la evidencia apunta a un mejor pronóstico cuando son tratados en ese entorno.

Además de las especificidades de los tratamientos –fundamentalmente son de tres tipos: cirugía, radioterapia y quimioterapia²– que se comentarán a continuación, el abordaje de los cánceres sanguíneos, principalmente las leucemias, requiere de un **tratamiento de soporte** de los pacientes, basado en el manejo y la prevención de las complicaciones surgidas durante el tratamiento específico. Incluye: la transfusión de componentes sanguíneos según las necesidades, medidas nutricionales individualizadas, el empleo de sistemas de aislamiento y antibioterapia profiláctica/terapéutica para la prevención/tratamiento de las infecciones durante el periodo de aplasia, la prevención del síndrome de lisis tumoral mediante la hidratación y el uso de agentes hipouricemiantes, y el tratamiento de la hiperleucocitosis mediante citorreducción con hidroxiurea o leucoaféresis. Puesto que el diagnóstico de cáncer infantil se asume como una enfermedad grave, no es infrecuente la incorporación de los cuidados paliativos desde el principio, con el objetivo de garantizar la máxima calidad de vida en el niño.

Por su relevancia epidemiológica, el presente artículo se centrará en los aspectos fisiopatológicos, clínicos y, sobre todo, de tratamiento de los tumores de mayor incidencia en la edad pediátrica: los **cánceres hematológicos**. Se estima que casi la mitad de los niños menores de 15 años que padecen cáncer sufren una leucemia o un linfoma, mientras que el otro 50% de los casos engloba diversos tumores sólidos diferentes (como los tumores cerebrales, osteosarcomas, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma o retinoblastoma), quedando éstos últimos fuera del enfoque de la presente revisión.

² Prácticamente todos los agentes quimioterápicos son de administración intravenosa. En algunos pacientes pediátricos, para no tener que "pinchar las venas" tantas veces se puede colocar un sistema de

acceso venoso central que facilita el tratamiento reduciendo el dolor (por ejemplo, un catéter o reservorio subcutáneo como el *Porta-cath*®).

NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Bajo este término se engloban todos aquellos procesos de origen tumoral que afectan al tejido hematopoyético y al sistema linfoide. En general, se considera tejido hematopoyético a la médula ósea y todo su complejo sistema celular. Respecto al sistema linfoide, integra a los

ganglios, tejido linfoide de diferentes órganos y bazo fundamentalmente, incluyendo sobre todo a los procesos que afectan a elementos celulares, como son los linfocitos B y T, y a las células plasmáticas (Figura 4).

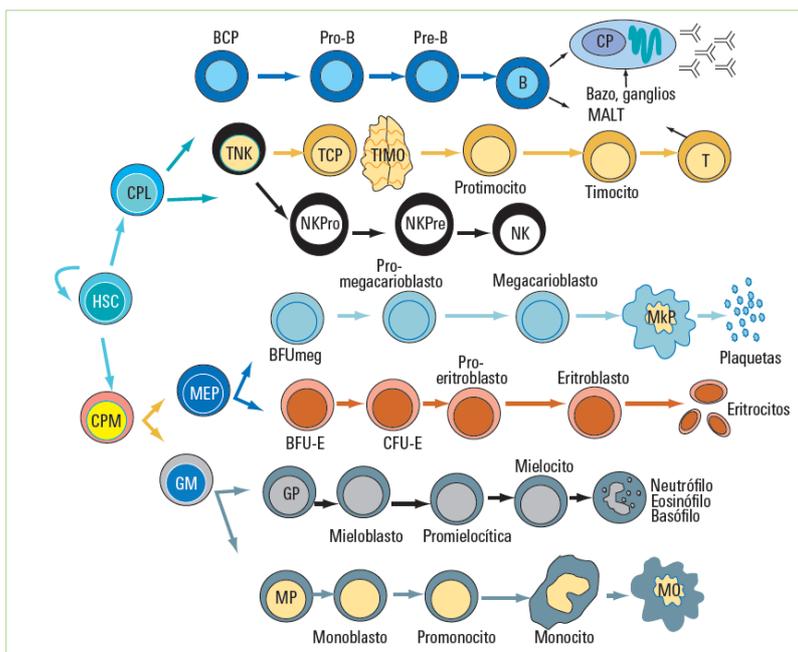


Figura 4. Modelo general de hematopoyesis. BCP: células progenitoras de linfocitos B; BFU: unidad formadora de brotes; CFU: unidad formadora de colonias; CPL: células progenitoras linfoides; CPM: células progenitoras mieloides; GM: células precursoras de granulocitos y macrófagos; GP: células precursoras de granulocitos; HSC: células madre pluripotenciales; MEP: células progenitoras de megacariocitos y eritrocitos; MkP: megacariocito; MO: macrófago; MP: células precursoras de monocitos; NKPre: células precursoras de células NK; NKPro: células progenitoras de células NK; TCP: células progenitoras de linfocitos T; TNK: células progenitoras de linfocitos T y NK.

De forma muy general, se podrían clasificar las neoplasias hematológicas siguiendo el esquema propuesto en la **Tabla 1**. Para una mayor precisión y especificidad en la clasificación del cáncer infantil, se recomienda consultar la nueva versión de **Clasificación Internacional para Cáncer Infantil ICC3-3**, disponible en la página web del Instituto

Nacional del Cáncer estadounidense (<https://seer.cancer.gov/iccc/iccc3.html>), la cual ha incorporado, además de los tumores hematológicos (leucemias y linfomas), la clasificación de otros numerosos tipos de tumores.

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias hematológicas.

Grupo	Patologías	Incidencia*	Tipos
Mieloides	Leucemias mieloides agudas	4-5	Leucemia promielocítica aguda Leucemias agudas no promielocíticas
	Síndromes mieloproliferativos crónicos	7-8	Leucemia mieloide crónica Policitemia vera Trombocitemia esencial Mielofibrosis
	Síndromes mielodisplásicos (SMD)	2-3	SMD de bajo riesgo-Anemia refractaria SMD de riesgo intermedio SMD de alto riesgo
Linfoideas	Leucemias linfoblásticas agudas T y B	1-2	Leucemia linfática crónica
	Síndromes linfoproliferativos crónicos	6-8	Tricoleucemia Otros tipos
	Linfomas	4-5	Linfoma de Hodgkin
		10-12	Linfomas no Hodgkin
	Gammapatías monoclonales	4-5	Mieloma múltiple
	0,5-1	Macroglobulinemia de Waldenström Amiloidosis primaria	
Otras	Histiocitosis, mastocitosis, etc.		

* Número de casos por cada 100.000 habitantes/año en países occidentales.

Como grupo, suponen algo más del 10% de los tumores en humanos, siendo más frecuentes en general en la edad avanzada (la incidencia se incrementa notablemente en casi todos los casos, multiplicándose unas 10 veces a partir de los 80 años, sobre todo en leucemias agudas y gammapatías), aunque, como se verá, hay excepciones. No obstante, a diferencia de tumores sólidos, no se dispone de registros exhaustivos de algunos de estos procesos, posiblemente porque acontecen en edad muy avanzada o porque se trata de procesos neoplásicos poco agresivos que conviven con otras enfermedades de base del paciente y no son comunicados (por ejemplo, leucemia linfática crónica en los estadios iniciales o los síndromes mielodisplásicos³).

A grandes rasgos, e independientemente de la edad de aparición, la causa de los tumores hematológicos es multifactorial y no se conocen con exactitud causas directas. Predominan eventos oncogénicos primarios o secundarios que originan una proliferación descontrolada de un clon celular neoplásico. No existe un

mecanismo genético molecular común, y solo en algunos procesos se conoce con exactitud el evento mutacional que da lugar a la enfermedad, lo cual es relevante para el abordaje terapéutico. Así, por ejemplo, en el linfoma de Burkitt se puede apreciar una translocación entre alguno de los cromosomas de los pares 8 y 14 – *t(8;14)*– que se traduce en la activación de un protooncogén (*c-MYC*); en el linfoma folicular puede detectarse una *t(14;18)* que sobreexpresa *Bcl2*, responsable del bloqueo de apoptosis de las células tumorales; o en el linfoma de células del manto, puede aparecer una *t(11;14)*, con sobreexpresión de *Bcl-1* (*ciclina D1*). Además, como en todas las neoplasias, se han implicado algunos factores ambientales, como las radiaciones ionizantes, sustancias químicas, como benceno o pesticidas, que pueden influir en su aparición. Lo que sí está claro es que el tratamiento previo con quimio/radioterapia por otra neoplasia o las situaciones de inmunodeficiencia conllevan un mayor riesgo de padecerlas (Alegre *et al.*, 2017).

³ Estos cuadros mixtos no tienen siempre un carácter maligno, y en sus primeras etapas pueden cursar solo con anemia u otras citopenias, pudiendo estar infradocumentados, si bien en muchas ocasiones son cuadros preleucémicos de base neoplásica. Otros procesos

pueden considerarse preneoplásicos, como es el caso de la gammapatía monoclonal de significado incierto, que precisa de seguimiento periódico dado que un 1% anual puede derivar en mieloma múltiple.

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

La leucemia linfoblástica aguda o leucemia aguda linfoblástica (LAL o LAL) se produce por una **proliferación incontrolada de un clon celular inmaduro dentro de la linfopoyesis** (linfoblastos), que infiltra la médula ósea e invade la sangre periférica y otros órganos. Se divide en varios subtipos, cuya clasificación fue actualizada en 2016 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) según se refleja en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Clasificación de las leucemias agudas linfoblásticas (Arber *et al.*, 2016).

- **Leucemia/linfoma linfoblástica B:**
 - Leucemia/linfoma linfoblástica B no especificada
 - Leucemia/linfoma linfoblástica B con t(9;22)(q34.1; q11.2); BCR-ABL1
 - Leucemia/linfoma linfoblástica B con t(v;11q23.3); reordenamiento KMT2A
 - Leucemia/linfoma linfoblástica B con t(12;21)(p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1
 - Leucemia/linfoma linfoblástica B con hiperploidía
 - Leucemia/linfoma linfoblástica B con hipoploidía
 - Leucemia/linfoma linfoblástica B con t(5;14)(q31.1; q32.3); IL3-IGH
 - Leucemia/linfoma linfoblástica B con t(1;19)(q23; p13.3); TCF3-PBX1
 - *Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástica B BCR-ABL1-like*
 - *Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástica B con iAMP21*
- **Leucemia/linfoma linfoblástica T:**
 - *Entidad provisional: leucemia linfoblástica de precursores tempranos T*
 - *Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástica de células natural killer (NK)*

Se trata, con diferencia, del **grupo de neoplasias más frecuentes en niños** (representa casi un tercio de los casos), con una incidencia aproximada de 4 casos nuevos/100.000 habitantes/año en los países desarrollados. Concretamente, en España en el periodo 2000-2016 se ha recogido una incidencia anual de 3,6 casos por cada 100.000 habitantes de entre 0 y 14 años. Además, se ha observado que la incidencia en niños es mayor entre los 3 y los 5 años, mientras que en adultos tiene una incidencia de 3/100.000/año, predominando en adultos jóvenes (25- 30 años) y de sexo masculino.

Al igual que ocurre con el resto de las leucemias agudas, los **síntomas** se establecen de manera aguda, en un plazo de no más de 3 meses antes del diagnóstico, y la clínica deriva de la infiltración de los distintos órganos por las células leucémicas. En esta entidad es más frecuente respecto a otras leucemias la presencia de

adenopatías (inflamación de los ganglios linfáticos), **hepatomegalia** y **esplenomegalia** (aumento de tamaño del hígado y del bazo, respectivamente). En cualquier caso, comparte con otras enfermedades leucémicas agudas las manifestaciones debidas a las citopenias por insuficiencia medular, esto es, anemia (que se manifiesta con palidez, astenia, taquicardia, disnea, etc), neutropenia (predisposición a infecciones, fiebre) y trombopenia (hemorragias a distintos niveles). La infiltración de órganos extramedulares también puede provocar cefalea o meningismo (si infiltra el sistema nervioso central), sarcomas granulocíticos (piel), ceguera (ojos) o leucostasis (pulmones).

Tal y como ocurre con las leucemias mieloides agudas, existe un sustrato molecular y citogenético que produce la evolución descontrolada del clon maligno de células y las consiguientes manifestaciones, siendo la etiopatogenia en ambas patologías superponible, con el resultado de acúmulo de blastos en la médula ósea. Estas células son capaces de multiplicarse y proliferar, pero han perdido la capacidad de diferenciarse a células hematopoyéticas maduras. La hipótesis más aceptada para explicar el desarrollo de la leucemia es la de “doble hit”: por un lado, existe una mutación que confiere capacidad proliferativa y, por otro lado, una mutación que altera la diferenciación hematopoyética. Además, mutaciones en los genes reguladores epigenéticos también juegan un papel fundamental en la leucemogénesis.

Las anomalías cromosómicas conducentes a la leucemia suelen consistir básicamente en **translocaciones** e **inversiones** de trozos de cromosomas que provocan la formación de nuevo material genético susceptible de generar nuevas proteínas de fusión, las cuales pueden perder su función original o ejercerla de forma incontrolada, escapando a los sistemas de regulación de la expresión génica. En el caso de que estas proteínas anómalas actúen como factores de transcripción, se produce una interrupción de la diferenciación y la posterior proliferación incontrolada.

Los principales **factores pronósticos** de la LAL son: la edad, precisamente más favorable en niños y adultos jóvenes; el recuento de leucocitos, con peor pronóstico en caso de hiperleucocitosis; el fenotipo, siendo desfavorables aquellas de fenotipo T y la pro-B; y la citogenética,

Terapéutica

A grandes rasgos, las ENM pueden clasificarse según su causa u origen en dos tipos: genéticas y adquiridas. En relación a las primeras, las ENM primarias,

El tratamiento de la LAL logra, especialmente en niños, unos porcentajes de remisión completa –definida morfológicamente como presencia de < 5% de blastos en el aspirado de médula ósea y recuperación de los recuentos celulares en el hemograma– superiores al 90%, y permite alcanzar tasas de pacientes libres de enfermedad, y probablemente curados, a los 5 años superiores a un 70%. En concreto, el informe RETI-SEHOP ha estimado una supervivencia a 5 años del 83% para aquellos pacientes diagnosticados en España en la cohorte de 2009-2011.

De forma general, para éste y otros tipos de leucemia aguda se sigue un **tratamiento secuencial**. La obtención de la remisión completa marca una inflexión crucial en la evolución, el tratamiento y el pronóstico, pero en la mayoría de los casos oculta una población celular leucémica residual tan importante como para producir inexorablemente una recaída si no se administra más tratamiento. Por ello, el tratamiento posremisión consiste en una serie de fases consecutivas. En primer lugar, la **consolidación**, como se denomina al ciclo de quimioterapia que se administra inmediatamente después de la inducción tras alcanzar la remisión completa. En segundo lugar, la **intensificación** se refiere a la quimioterapia que se suele administrar después de consolidar la remisión, con dosis escaladas, con la intención de erradicar la *enfermedad mínima residual* que persista tras la consolidación. En tercer lugar, en ocasiones puede establecerse un tratamiento de **mantenimiento**, que es una forma de quimioterapia prolongada a dosis bajas, que pretende impedir el re-crecimiento e incluso erradicar lentamente la EMR. El **trasplante de progenitores** –

ya que las hiperploidías tienen mejor pronóstico y las hipoploidías y algunas alteraciones genéticas, peor. La rápida respuesta al tratamiento confiere también un mejor pronóstico, así como lograr una disminución rápida y mantenida de la enfermedad mínima residual.

células madre– **hematopoyéticos (TPH) autólogo o alogénico** puede también emplearse como tratamiento final tras la intensificación.

No obstante, la LAL es una enfermedad heterogénea con diferentes subgrupos que muestran una respuesta variable a la quimioterapia y, aunque a continuación se expone la estructura genérica del tratamiento (**Figura 5**), a día de hoy la estrategia terapéutica se individualiza según los factores pronósticos, fundamentalmente la edad (infantil o de adultos), el subtipo inmunológico y la genética. La LAL es sensible a varios fármacos, por lo que se usan diversas combinaciones de los mismos y, a diferencia de la leucemia mieloblástica, se ha demostrado la utilidad del tratamiento de mantenimiento. Es obligatorio el **tratamiento profiláctico de los santuarios**, en particular del sistema nervioso central (SNC).

Tratamiento de inducción

La combinación básica es la asociación de **vincristina (EFG)**, **prednisona (Dacortin® y EFG)** y **L-asparaginasa (Oncaspar®)**, que se administra a lo largo de 4 semanas. En los grupos de alto riesgo se asocia daunorubicina y otros fármacos. Con este esquema, más del 90% de los pacientes entran rápidamente en respuesta completa, siendo la lentitud en la respuesta o la persistencia de enfermedad mínima residual detectable por inmunofenotipo o citogenética uno de los factores pronósticos adversos más relevantes.

Profilaxis del sistema nervioso central

La meningitis leucémica es la forma de recaída de hasta el 60% de los niños con LAL si no reciben profilaxis del SNC. La quimioterapia sistémica atraviesa mal la barrera hematoencefálica, por lo que constituye un santuario donde los blastos leucémicos permanecen intactos, se reproducen localmente y, eventualmente, generan una recaída generalizada. La profilaxis del SNC se debe efectuar de forma rutinaria en esta entidad y consiste en inyecciones intratecales seriadas de **metotrexato** o, en algunos

protocolos más intensivos, con una combinación de metotrexato, citarabina e hidrocortisona (triple terapia intratecal), que comienza ya durante la inducción. En este contexto, se han empezado a utilizar con buenos resultados formas liposomales de citarabina. En cambio, la irradiación craneal se ha abandonado como forma de profilaxis, debido a sus efectos adversos a largo plazo en el desarrollo intelectual y en el aprendizaje de los niños.

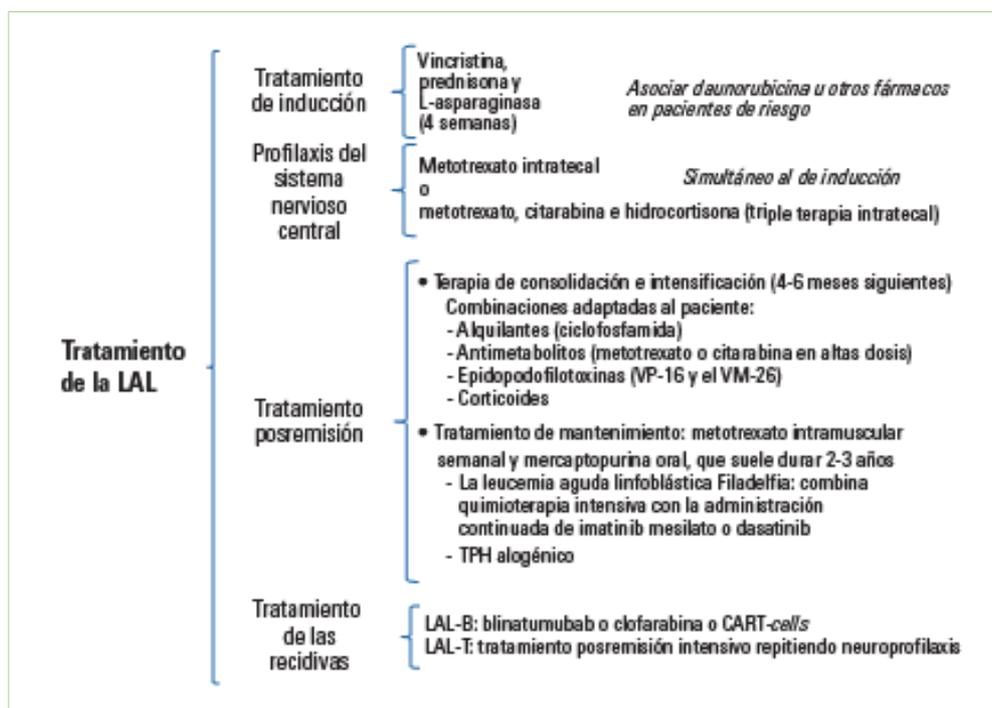


Figura 5. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LAL). TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tratamiento posremisión

Una vez alcanzada la respuesta completa, se recomienda continuar con **terapia de consolidación e intensificación** durante los 4-6 meses siguientes. En la LAL existen multitud de protocolos distintos que combinan, en diversas formas y dosis, los fármacos eficaces para adaptarlos al riesgo diferencial de cada situación; entre ellos se encuentran: agentes alquilantes como la **ciclofosfamida**, antimetabolitos como el **metotrexato** o la **citarabina** en altas dosis, **epidopodofilotoxinas** como el VP-16 y el VM-26, y **corticoides**.

Acabada esta fase más intensiva, se pasa a un **tratamiento de mantenimiento** con **metotrexato** intramuscular semanal (Emthexate®, Metotrexato Accord®, Metotrexato Wyeth® y EFG) y **mercaptopurina** oral (Mercaptopurina Aspen® y Mercaptopurina Silver®), que suele durar 2-3 años. En los niños de riesgo estándar se pueden conseguir curaciones del 80% con una inducción y una consolidación no muy intensivas, con unos 2 años de mantenimiento suave. Por el contrario, los protocolos para los casos de mayor riesgo intensifican en gran medida el tratamiento de los primeros meses, aumentando el número de fármacos y sus dosis, tanto en la inducción como en las fases de consolidación e intensificación, y se siguen de un

mantenimiento que periódicamente se intensifica con algún ciclo de altas dosis de quimioterapia combinada. Los resultados son siempre peores en adultos que en niños, incluso con factores pronósticos similares.

Un caso especial lo constituye la **LAL Filadelfia⁴ positiva**, que exige protocolos específicos en los que se combina quimioterapia intensiva –generalmente citarabina, altas dosis de CVDD (combinación de ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona) o FCG (fludarabina, citarabina y factor estimulante de colonias de granulocitos)– con la administración continuada de inhibidores de tirosina cinasa específicos como **imatinib** mesilato (Glivec® y EFG) o **dasatinib** (Sprycel®); en pacientes con intolerancia o resistencia a dasatinib y en quienes no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib, se puede recurrir a **ponatinib** (Iclusig®). No obstante, en este subtipo de LAL el pronóstico con quimioterapia es muy pobre, con tasas de supervivencia prolongada inferiores al 20%, por lo que tanto en adultos como en niños con buen estado de salud general está indicado el **TPH alogénico** en primera remisión, tras la inducción y la consolidación.

Tratamiento de las recaídas

A pesar de un tratamiento adecuado, la leucemia puede recaer en la médula ósea o en localizaciones extramedulares en hasta un **15-20% de los pacientes** (25-30% en grupos de alto riesgo). Cabe destacar que hasta el 80% de los pacientes con recaída medular logran una segunda respuesta completa con el mismo tratamiento de inducción. No obstante, los pacientes con LAL complicada, en remisión tras más de una línea de tratamiento, constituyen una población de pronóstico pobre en quienes las opciones terapéuticas son muy escasas y la supervivencia se acorta de forma muy marcada. Como se verá más adelante, es precisamente en ese subgrupo de pacientes en el que se ha alcanzado un mayor progreso terapéutico en los últimos años, fundamentalmente para el tratamiento de LAL de células B recidivante.

El tratamiento de la LAL en recaída suele consistir en **quimioterapia de rescate**, a ser posible con una combinación de fármacos diferente a la usada en un inicio, seguida de TPH alogénico, que es la única opción potencialmente curativa, aunque muestra resultados de supervivencia global no excesivamente prometedores (del 20-45% a los 5 años). Además, en los casos de recaída tras trasplante (o pacientes no candidatos al mismo por edad, comorbilidades, falta de donante, refractariedad) no existe ningún tratamiento estándar además de la clofarabina – con resultados muy pobres– y el tratamiento paliativo. En el caso de la LAL de células T en recidiva hay aún menos opciones.

En cualquier caso, el tratamiento posremisión debe ser intensivo y es recomendable repetir la neuroprofilaxis para evitar la recaída extramedular en forma de leucemia meníngea. En los varones es también habitual la recidiva testicular, por lo que algunos protocolos incluyen la realización de biopsia testicular al final de la terapia de mantenimiento; el tratamiento de elección es la irradiación local. Tras la recaída extramedular, existe un alto riesgo de recidiva generalizada, lo que hace imprescindible la repetición completa del tratamiento sistémico. En algunos pacientes se emplean tratamientos dirigidos, como los que se mencionan a continuación.

La *European Medicines Agency* (EMA) aprobó a finales de 2015 el uso de **blinatumomab** (Blinicyto®), un anticuerpo monoclonal biespecífico diseñado para unirse selectivamente a CD19, que se expresa sobre la superficie de células de linaje B, y a CD3, que se expresa sobre la superficie de células T; así, activa células T endógenas conectando el CD3 del complejo del receptor de células T (TCR) con el CD19 de las células B benignas y malignas. La actividad antitumoral de blinatumomab no depende de que las células T sean portadoras de un TCR específico ni de los antígenos peptídicos que presentan las células cancerosas, sino que es de naturaleza policlonal e independiente del antígeno leucocitario humano (HLA) de las células diana: el fármaco actúa como mediador en la

⁴ Alteración genética específica de la LAL por la que una sección del cromosoma 9 y una sección del cromosoma 22 se rompen e intercambian lugares. El gen de fusión *BCR-ABL* se forma en el cromosoma 22 donde se une a la sección del cromosoma 9. El cromosoma

22 alterado, más pequeño de lo normal, se llama cromosoma Filadelfia o translocación Filadelfia.

formación de una sinapsis citolítica entre las células T y las células tumorales, liberando enzimas proteolíticas para destruir tanto a las células diana proliferantes como en reposo.

Aunque aún no ha sido comercializado de forma efectiva en España, la administración por vía intravenosa de blinatumomab se asocia con una mayor producción transitoria de moléculas de adhesión celular, la producción de proteínas citolíticas, la liberación de citocinas inflamatorias y la proliferación de células T, teniendo como resultado la eliminación de las células CD19+. En base a ello, y a los resultados prometedores en pacientes en recidiva, ha sido indicado en monoterapia en pacientes adultos con LAL de precursores B con cromosoma Filadelfia-, CD19+ y en situación refractaria o en recaída, o bien en primera o segunda remisión completa. En pacientes pediátricos de > 1 año, se ha autorizado para el tratamiento en monoterapia de LAL de precursores B con cromosoma Filadelfia-, CD19+ y en recaída/refractoriedad tras ≥ 2 tratamientos anteriores o un TPH allogénico. En estos pacientes, ha demostrado aportar una tasa de respuesta completa del 29%, que se traduce en una mediana de la supervivencia sin recaídas de 6,8 meses y de supervivencia global de 7,5 meses (AEMPS, 2018).

También se han autorizado otros agentes como la **clofarabina** (Evoltra® y EFG), un profármaco⁵ de antimetabolito nucleósido purínico aprobado para los casos de LAL en pacientes pediátricos de hasta ≤ 21 años tras el diagnóstico inicial, que estén en recidiva o refractarios tras ≥ 2 regímenes de tratamiento previos y para los que no existe ninguna otra opción terapéutica con la que se prevea una respuesta duradera. Se cree que su actividad antitumoral se debe a 3 mecanismos: a) inhibición de la ADN polimerasa α que da lugar a una terminación de la elongación de la cadena de ADN y/o de la síntesis/reparación del ADN; b) inhibición de la ribonucleótido reductasa, con la consiguiente disminución de los depósitos celulares

de desoxinucleótido trifosfato (dNTP); y/o c) ruptura de la integridad de la membrana mitocondrial, con liberación de citocromo C y de otros factores proapoptóticos que llevan a la muerte programada de la célula, incluso de los linfocitos no proliferativos.

En ensayos clínicos de fase 2, la administración de clofarabina dio lugar a una reducción drástica y rápida de las células leucémicas periféricas en el 94% de los pacientes. La mediana de la supervivencia global de los 12 pacientes que alcanzaron una remisión completa (con o sin recuperación total de plaquetas) fue de 66,6 semanas, superando incluso las 100 semanas en quienes recibieron un trasplante mientras continuaban en remisión, aunque en ellos existen factores de confusión a la hora de valorar la duración de las respuestas. Se observó respuesta en distintos inmunofenotipos de LAL, incluidos los de células pre-B y los de células T (AEMPS, 2016).

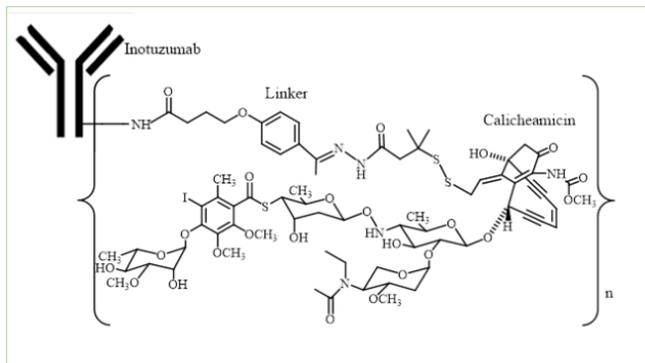
Otra innovación incorporada recientemente que merece una reseña –aunque aún no se ha establecido su seguridad y eficacia en población pediátrica– ha sido **inotuzumab ozogamicina** (Besponsa®). Se trata de un nuevo fármaco conjugado compuesto por un anticuerpo monoclonal anti-CD22 humano, inotuzumab, que está enlazado covalentemente con la molécula pequeña N-acetil- γ -calicheamicina, un producto natural semisintético citotóxico (Figura 6). Así, se dirige específicamente contra las células que expresan CD22 en su superficie, incluyendo las células cancerosas pro B y pre B, y tras su internalización, libera el derivado de calicheamicina, cuya activación induce roturas del ADN bicatenario de la célula cancerígena, la interrupción del ciclo y la muerte celular por apoptosis. El medicamento, designado como huérfano, fue oficialmente autorizado para el tratamiento de adultos con LAL de precursores de linfocitos B CD22+ recidivante o refractaria; aquellos pacientes con cromosoma Filadelfia+

⁵ Clofarabina tiene que difundir o ser transportada primero a las células diana, donde las cinasas intracelulares la fosforilan secuencialmente a sus formas mono y difosfato y, finalmente, al conjugado activo clofarabina 5'-trifosfato. Presenta una elevada afinidad por una de las enzimas activadoras de fosforilación, la desoxicitidina cinasa, que incluso supera a la de su sustrato natural, la desoxicitidina.

Además, tiene una mayor resistencia a la degradación celular por parte de la adenosina desaminasa y una menor susceptibilidad a la escisión fosforolítica que otros principios activos de su clase, mientras que la afinidad de clofarabina trifosfato por la ADN polimerasa y por la ribonucleótido reductasa es similar o superior a la de la desoxiadenosina trifosfato.

deben tener fracaso terapéutico con ≥ 1 inhibidor de la tirosina-cinasa (imatinib, dasatinib o ponatinib).

Figura 6. Estructura química de inotuzumab ozogamicina. Tomada de (EMA, 2017).



La eficacia del fármaco en la indicación y dosis autorizadas fue adecuadamente contrastada en un amplio ensayo pivotal de fase 3 (N= 326), multicéntrico y multinacional, aleatorizado, controlado y abierto. La administración por vía intravenosa de inotuzumab ozogamicina en monoterapia ha demostrado superioridad clínica frente a los regímenes de quimioterapia “clásica” seleccionados por el investigador, en términos de tasa de respuesta completa (81% en el brazo experimental vs. 29% en el brazo control) y, en menor medida, también de supervivencia global (mediana de 7,7 meses vs. 6,5 meses, que se traduce en un 23% menos de riesgo de muerte). Las variables secundarias confirmaron el beneficio del nuevo fármaco, destacando el aumento significativo del número de pacientes con negatividad para enfermedad mínima residual (78% vs. 28%) y de pacientes que pudieron ser sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (48% vs. 22%), los cuales mostraron mejores cifras de supervivencia. Los resultados de remisión hematológica fueron consistentes entre los distintos subgrupos analizados, con independencia de la edad, número de tratamientos previos, duración de la remisión inicial, o refractariedad/recaída. Por otra parte, el perfil toxicológico del fármaco es importante, pero parece adecuadamente definido y se considera aceptable y clínicamente manejable, con una frecuencia de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento similar a los de la quimioterapia control (31% vs. 29%). No obstante, un mayor número de pacientes necesitó

interrupción (44% vs. 12%) o abandono del tratamiento (18% vs. 8%) en el brazo experimental, como consecuencia fundamentalmente de la neutropenia febril y los trastornos hepato-biliares venooclusivos. Estos últimos, junto a la toxicidad hepática grave, representan el mayor riesgo de seguridad asociado al nuevo fármaco.

En definitiva, inotuzumab ozogamicina inauguró una nueva vía mecanística en el tratamiento de la LAL de células B en una población diana (adultos en recaída o refractariedad) con un pobre pronóstico de supervivencia y escasas opciones terapéuticas. Sin representar una cura y con una modesta prolongación de la supervivencia global (1,5 meses), en comparación con la quimioterapia convencional incrementa significativamente la respuesta hematológica y las posibilidades de alcanzar el trasplante (única opción potencialmente curativa). Por tanto, se puede posicionar como alternativa de primera de elección (o segunda en pacientes refractarios a blinatumomab) en 2ª o 3ª líneas de tratamiento. Por el riesgo aparente de mortalidad precoz postrasplante, cuya relación con el fármaco aún no ha sido esclarecida, el Informe de Posicionamiento Terapéutico advierte de la necesidad de valorar muy cuidadosamente el beneficio-riesgo en cada paciente antes de utilizarlo (Fernández-Moriano, 2019a).

Pero, sin duda, el mayor progreso terapéutico en niños con LAL se ha dado en el campo de las terapias avanzadas. Así, en 2019 se comercializaba por primera vez en España [tisagenlecleucel](#) (Kymriah®), el primer [medicamento de terapia génica a base de células CAR-T](#). Se trata de un novedoso tratamiento de inmunoterapia consistente en células T autólogas (del propio paciente) modificadas genéticamente *ex vivo* mediante el empleo de un vector lentiviral para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19 (Reuelta *et al.*, 2019) (Figura 7). Tras la unión de los linfocitos T reprogramados que expresan CAR a las células que expresan CD19 –células del linaje B desde etapas tempranas de su desarrollo a células plasmáticas, tanto malignas como normales–, la proteína quimérica transmite las señales intracelulares necesarias para activar la citotoxicidad

frente a esas células CD19+, así como una señal que favorece la expansión de las células T y la persistencia de tisagenlecleucel. El medicamento, designado como huérfano, ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento, en perfusión intravenosa única, de pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años de edad con LAL de células B refractaria, en recaída postrasplante o en segunda o posterior recaída, y de pacientes adultos con linfoma difuso de células grandes B (LBDCG) en recaída o refractario tras ≥ 2 líneas de tratamiento sistémico. Ambas indicaciones representan necesidades médicas no cubiertas.

La eficacia y seguridad clínicas de tisagenlecleucel en LAL fueron evaluadas mediante un ensayo pivotal de fase 2 (estudio B2202), de un solo brazo y abierto (sin comparador directo), con un número reducido de pacientes (N= 75). En dicha indicación se disponía, además, de datos de otros dos ensayos clínicos fase 2 de soporte. A nivel general, tisagenlecleucel ha mostrado respuestas clínicamente relevantes en términos de tasa de respuesta global (69-95%, completa en el 60-75% de pacientes) como variable primaria de eficacia. Si bien los periodos de seguimiento de los pacientes han sido limitados y es difícil establecer la duración de la respuesta, se han obtenido probabilidades de supervivencia global a 12 meses en el rango de 76-86%, con medianas de al menos 19 meses. Esto, unido a la escasa experiencia poscomercialización, impide aún considerarlo como un tratamiento curativo; los futuros resultados con un mayor seguimiento clarificarán si existe beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo, como así apuntan los indicios actualmente disponibles.

En cuanto a la seguridad clínica, el perfil toxicológico de tisagenlecleucel (influido por la quimioterapia previa a la perfusión) es importante, con un alto porcentaje de pacientes – cercano al 90%– que sufren reacciones adversas específicas graves (grado ≥ 3) o potencialmente mortales en el periodo posperfusión. El síndrome de liberación de citoquinas, las infecciones graves y los efectos adversos neurológicos son quizá los aspectos cruciales del manejo de su toxicidad, que debe ser abordado por profesionales sanitarios especialmente capacitados para el uso de estas terapias. La aceptable toxicidad que supone la aplasia de células B “normales” puede manejarse clínicamente con la administración parenteral de inmunoglobulinas.

En cualquier caso, por su fundamento (los medicamentos CAR-T han supuesto un cambio de paradigma en el concepto de medicamento, que aquí son las propias células –modificadas– del paciente) y resultados clínicos prometedores, supone una innovación disruptiva en el área clínica de la onco-hematología que viene a posicionarse como una herramienta de gran valor terapéutico en una indicación con escasas posibilidades terapéuticas. La dificultad para realizar comparaciones indirectas con esas alternativas, los restrictivos criterios de inclusión de los ensayos clínicos y su coste económico pueden limitar el acceso al fármaco a determinados pacientes con relativo buen estado funcional. Por tanto, se requieren futuros resultados de eficacia y seguridad a largo plazo para comprender su impacto real y el beneficio de su uso clínico (Fernández-Moriano, 2019b).

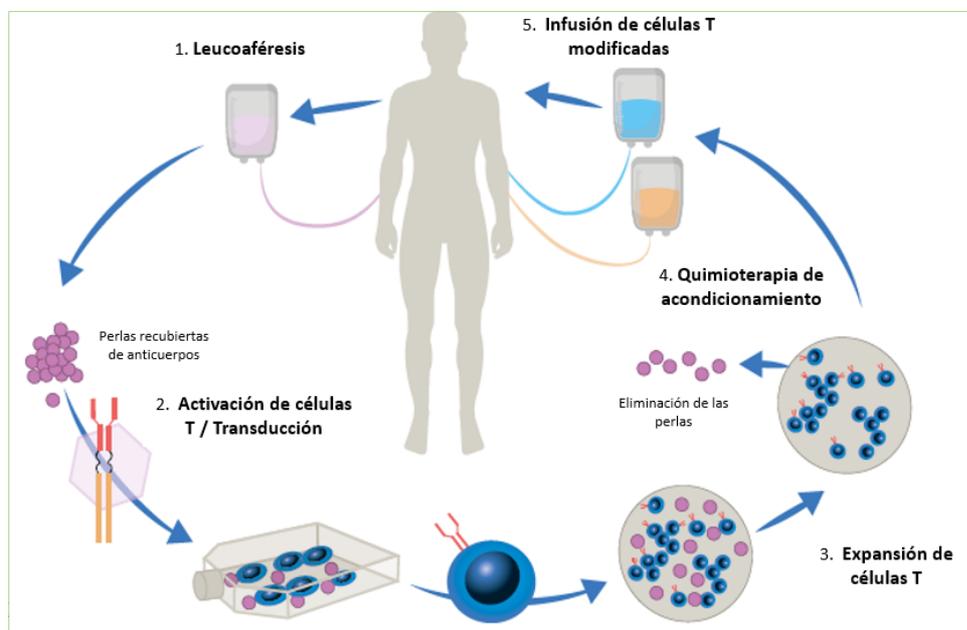


Figura 7. Proceso de fabricación y utilización de medicamentos CAR-T. Adaptada de (Fesnak *et al.*, 2017).

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La leucemia mieloide aguda o leucemia aguda mieloide (LMA o LAM) consiste en una **proliferación neoplásica de células inmaduras (blastos) de estirpe mieloide**, que proceden de un progenitor hematopoyético lesionado con una capacidad de proliferación descontrolada y alterada y que, como consecuencia de su expansión, desplazan la proliferación del resto de células normales de la médula ósea (serie roja, leucocitaria y plaquetaria). La gran diversidad y heterogeneidad de tipos celulares que pueden observarse en la LAM se debe a que la transformación leucémica puede ocurrir en diferentes estadios a lo largo del proceso de diferenciación, lo que condiciona el tipo de células cancerígenas que se podrán encontrar en un determinado paciente. Esto es determinante para su clasificación y pronóstico.

De acuerdo con la última actualización de la **clasificación** de la OMS en 2016, la LAM y otras neoplasias relacionadas se dividen principalmente en los siguientes grupos:

- > LAM con alteraciones citogenéticas recurrentes.
- > LAM con cambios relacionados con mielodisplasia.
- > LAM relacionadas con terapias previas.
- > LAM, sin especificar.
- > Sarcoma mieloide.
- > Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down.

Globalmente, es el tipo más común de leucemia aguda en adultos (80% de los casos), estimándose una tasa anualizada de incidencia de este grupo de neoplasias en la Unión Europea de alrededor de 5-8 casos por cada 100.000 habitantes al año, y representa un 40% de la mortalidad por leucemias en el mundo occidental, con una tasa anualizada de 4-6 muertes/100.000 habitantes. El registro RETI-SEHOP ha reportado una incidencia global en España en el período 2000-2016 de 0,8 casos nuevos por 100.000 niños de 0 a 14 años.

En general, la **etiopatogenia** de la LAM está en línea con la comentada para la leucemia linfoblástica aguda: se desarrolla como consecuen-

cia de una serie de cambios genéticos en las células precursoras mieloides que regulan la proliferación y la diferenciación, resultando en el acúmulo en la médula ósea de blastos capaces de multiplicarse y proliferar, pero sin la capacidad de diferenciarse a células hematopoyéticas maduras. Entre los posibles **factores de riesgo** de aparición de LAM en cualquier momento de la vida están: el sexo masculino (proporción 1,3:1 de varones frente a mujeres), el hábito tabáquico (especialmente después de los 60 años), un tratamiento previo con quimioterapia (representa un 10-20% de todos los casos) o radioterapia, haber padecido LAL infantil en el pasado, situaciones de inmunodeficiencia, estar expuesto a la radiactividad o al benceno y tener antecedentes de trastornos hematológicos proliferativos, como el síndrome mielodisplásico; por otro lado, el riesgo de desarrollar LAM es 3 veces mayor entre personas con parentesco en primer grado de pacientes.

De forma similar, la **clínica** derivada de la LAM se establece de acuerdo a la línea celular que se encuentra disminuida (anemia, neutropenia o trombocitopenia) y/o a la infiltración por células neoplásicas a nivel extramedular (sobre todo, de sistema nervioso central, hígado, bazo, ganglios, piel, pulmones, etc.). El inicio de la enfermedad es relativamente rápido y raramente se superan los 3 meses entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico de la LAM. Sin tratamiento precoz, puede avanzar rápidamente y provocar la muerte en un periodo de tiempo corto de semanas o meses.

A la hora de establecer los **factores pronósticos**, se deben tener en cuenta aquellos que están relacionados con la situación clínica basal del paciente y otros que se relacionan con las características analíticas, citogenéticas y moleculares de la enfermedad. Por tanto, se consideran factores pronósticos desfavorables la edad avanzada, la coexistencia de otras enfermedades, el peor estado clínico del paciente (según escala ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*), la hiperleucocitosis, el cariotipo complejo y determinadas alteraciones moleculares. Asimismo, existen clasificaciones pronósticas según las alteraciones citogenéticas/moleculares que estratifican los grupos desde pronóstico favorable (por ejemplo, mutación

NPM1) hasta desfavorable (por ejemplo, inversión del cromosoma 3).

Terapéutica

El **objetivo** del tratamiento quimioterápico en pacientes con LAM (Figura 8) es **alcanzar la remisión completa y evitar la recidiva**. A pesar de los avances en el diagnóstico y la tipificación, el tratamiento de la LAM apenas ha sufrido cambios en las últimas cuatro décadas y, salvo los casos de leucemia promielocítica aguda (un subtipo de LAM que representa una entidad independiente desde el punto de vista terapéutico), comprende, por un lado, la fase orientada

a la obtención de la remisión completa (tratamiento de **inducción**) y, por otro lado, la orientada a evitar la recidiva o tratamiento posremisión (**consolidación e intensificación**, con o sin **trasplante hematopoyético**). Por lo general, permite alcanzar tasas de supervivencia a 5 años de casi el 70%: el registro RETI-SEHOP ha estimado un 69% en la cohorte de pacientes de 0-14 años diagnosticados en 2009-2011 en España.

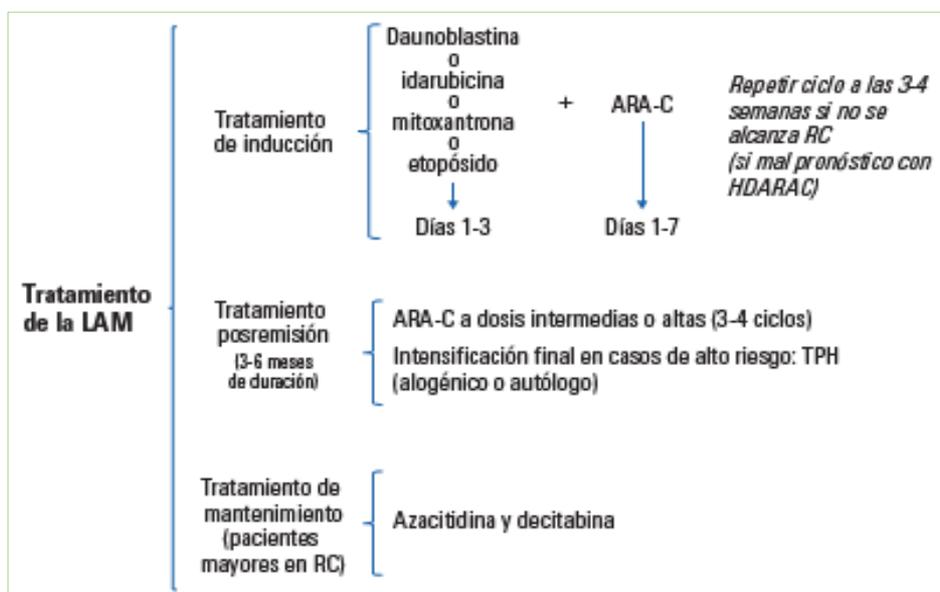


Figura 8. Tipos de tratamiento disponibles en la leucemia aguda mieloide. ARA-C: citarabina; HDARAC: citarabina a dosis altas; RC: remisión completa; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tratamiento de inducción

Desde los años 70 del siglo pasado, a fin de reducir la masa leucémica en al menos 3 logaritmos y entrar en “fase invisible”, se ha consolidado como tratamiento estándar citorreductor inicial el clásico **esquema 3 × 7**, en el que se combinan 3 días de **daunorubicina** (Daunoblastina®) a 60-90 mg/m²/día con 7 días de arabinósido de citosina – **citarabina** (Citarabina Accord®, Citarabina Kabi®, Citarabina Pfizer®)– a dosis de 100-200 mg/m²/24 h en infusión continua. Se puede sustituir la daunorubicina por otros inhibidores de la topoisomerasa II como la idarubicina, mitoxantrona y etopósido, con resultados similares. De hecho, la **idarubicina** o

4'-demetoxidaunorubicina (Zavedos®, Idarubicina Accord® e Idarubicina Sandoz®) a 12 mg/m²/día se ha impuesto como estándar en los últimos años por su mejor penetrabilidad en las células tumorales *in vitro*, aunque los estudios clínicos comparativos con daunorubicina no han sido del todo concluyentes. Una de las novedades más recientes es que se puede incrementar la dosis de daunorubicina hasta a 90 mg/m² sin mayor toxicidad, pero con mejor eficacia al compararla con 45 mg/m², tanto en pacientes mayores como en jóvenes; no está tan clara su superioridad cuando se compara con la dosis de 60 mg/m².

A la administración de un ciclo de 3 × 7 en inducción le sigue una aplasia de 3-4 semanas de

duración, obteniéndose la remisión completa en un 50-60% de los pacientes con un solo ciclo, en cuyo caso la consolidación suele consistir en repetir ese primer ciclo de 3×7 ; no obstante, en la mayoría de los protocolos para LAM de riesgo bajo no se repite la inducción y se procede directamente a intensificación/consolidación con dosis altas de citarabina.

En los casos de persistencia blástica $> 10\%$, particularmente si se confirma fenotipo leucémico por estudios de enfermedad mínima residual, habría 2 opciones. Muchos casos se benefician de administrar inmediatamente un **segundo ciclo de inducción** 3×7 con el que se puede conseguir hasta un 10-20% más de remisión completa. Varios estudios retrospectivos demuestran que la obtención de una buena remisión tras este segundo 3×7 no es de especial mal pronóstico. Sin embargo, si tras la quimioterapia de inducción la blastosis medular es $> 20\%$, sobre todo si la LAM mostraba desde el diagnóstico marcadores de mal pronóstico, en pacientes jóvenes o sin comorbilidad limitante, el segundo ciclo de inducción debe intensificarse utilizando citarabina a dosis altas (HDA-RAC), combinado o no con un análogo de nucleósidos, con la intención de erradicar la enfermedad residual que persista tras la consolidación.

En conjunto, se considera que la tasa global de remisión completa tras la inducción (con 1 o 2 ciclos) en LAM es del 60-80% y la mortalidad tóxica en inducción del 10-20%. Un 15-20% de pacientes son primariamente resistentes (*primary induction failure*, PIF) y requieren terapias de inducción de segunda línea con citarabina a dosis altas, o incluso terapias secuenciales con TPH alogénico.

Tratamiento posremisión

El gran hándicap del abordaje de la LAM es que un 90% de los pacientes en remisión completa recaerá en el plazo de 4-6 meses si el tratamiento no continúa tras la inducción. Cualquier modalidad de terapia posremisión puede prolongar la duración de la remisión, incluyendo la quimioterapia de consolidación o intensificación, mantenimiento o nuevos fármacos. Las mejores tasas de supervivencia libre de enfermedad y una posibilidad de curación del 40-60% en pacientes jóvenes de bajo riesgo se ob-

tienen con una terapia posremisión de 3-6 meses de duración con **3-4 ciclos de máxima intensidad con citarabina a dosis intermedias o altas**, seguida de un TPH (allogénico o autólogo) como intensificación final en casos de alto riesgo. La citarabina continúa siendo, pues, la base de la terapia de intensificación en LAM, específicamente en pacientes de riesgo bajo (en menor medida en LAM de cariotipo normal).

Por otra parte, se ha demostrado que la resistencia a la quimioterapia estándar es un factor pronóstico adverso independiente, y también cambia el pronóstico inicial. Por tanto, hoy en día es imprescindible practicar estudios genéticos amplios y un seguimiento seriado de la enfermedad mínima residual tras las consolidaciones, ya que muchos pacientes de buen pronóstico, pero con leucemia residual tras inducción y consolidación, se beneficiarían de un TPH alogénico antes de perder la primera remisión completa.

A grandes rasgos, el TPH (Figura 9) se considera una **forma de intensificación en primera remisión completa para lograr la curación en LAM**, y aún hoy en día la LAM de alto riesgo es la indicación más frecuente de trasplante alogénico en el mundo. Según los donantes, el TPH puede ser autólogo, alogénico familiar de hermano HLA idéntico o haploidéntico (TPH-Haplo) o no familiar de donante no emparentado voluntario (TPH-DNE). La fuente puede ser la médula ósea o los precursores movilizados a sangre periférica en adultos, o el trasplante de cordón umbilical alogénico (TPH-SCU). La intensidad del TPH se define según el acondicionamiento sea mieloablativo o de intensidad variablemente reducida (Tabla 3).

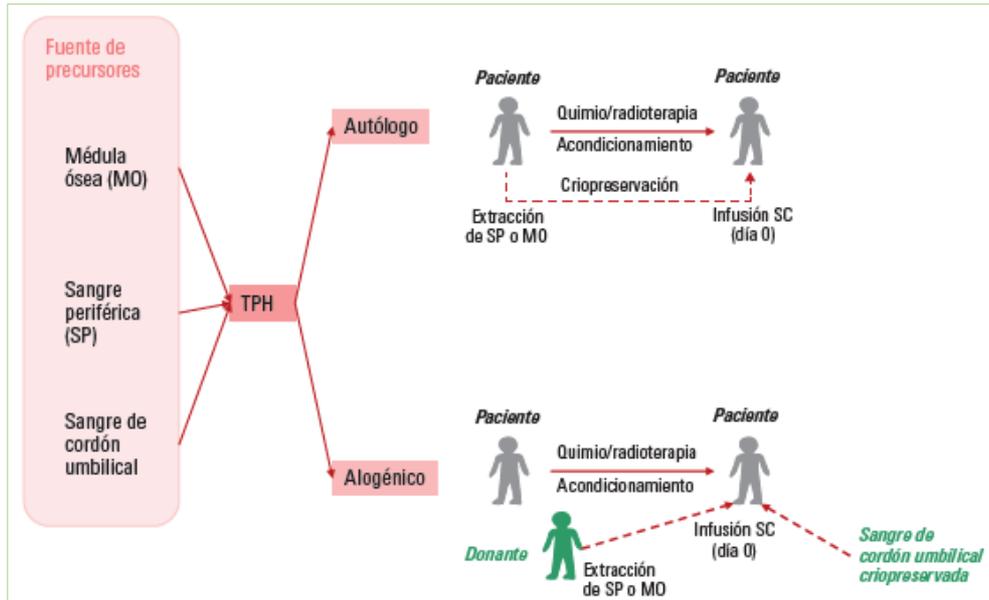


Figura 9. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), fuente de precursores y opciones según el tipo de donante. MO: Médula ósea; SC: células madre; SP: sangre periférica.

Tabla 3. Tipos de acondicionamiento para el trasplante de progenitores hematopoyéticas (TPH).

MIELOABLATIVOS
<ul style="list-style-type: none"> • BuCy Busulfán 3,2 mg/kg i.v./24 h × 4 días (-7,-6,-5,-4) Ciclofosfamida 60 mg/kg i.v./24 h × 2 días (-3,-2)
<ul style="list-style-type: none"> • CyTBI Ciclofosfamida 60 mg/kg i.v./24 h × 2 días (-6,-5) TBI 12-13,2 Gy en 2-3 días (-4,-3,-2)
<ul style="list-style-type: none"> • CyVPTBI Ciclofosfamida 60 mg/kg i.v./24 h × 2 días (-6,-5) VP-16: 30-60 mg/kg en 2 h (-4) TBI 12-13,2 Gy en fracciones × 2-3 días (-3,-2,-1)
Todos + timoglobulina 1,5-2 mg/kg/día en 8 h × 2-3 días (-3,-2,-1) si DNE con ≥ 1 Ag MM
<ul style="list-style-type: none"> • BEA (TPH autólogo, Pethema) Busulfán 3,2 mg/kg/24 h i.v. × 4 días (-8,-7,-6,-5) Etopósido 20 mg/kg/24 h i.v. en 3 horas × 2 días (-4,-3) ARA-C 3 g/m²/12 h i.v. en 3 horas × 2 días (-3,-2) G-CSF 10 µg/kg/día SC del -9 al -2
INTENSIDAD REDUCIDA
<ul style="list-style-type: none"> • FluBu Fludarabina 30-50 mg/kg i.v./24 h × 4 días (-6,-5,-4,-3,-2) Busulfán 3,2 mg/kg i.v./24 h × 4 días (-6,-5,-4,-3,-2)
<ul style="list-style-type: none"> • FluMelf Fludarabina 30-50 mg/kg i.v./24 h × 4 días (-6,-5,-4,-3,-2) Melfalán 70-100 mg/kg i.v./24 h × 2 días (-3,-2)
<ul style="list-style-type: none"> • FluTBI Fludarabina 30-50 mg/kg i.v./24 h × 4 días (-6,-5,-4,-3,-2) TBI 200 cGy en 1 fracción (-1)

ARA-C: citarabina; DNE: donante no emparentado; G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; i.v.: intravenoso; MM: mieloma múltiple; SC: células madre; TBI: irradiación corporal total.

El trasplante autólogo carece de efectos aloinmunes y, por tanto, toda su eficacia se basa en la potencia antileucémica del acondicionamiento. Por su parte, el alogénico cuenta además con el efecto *injerto contra leucemia* ejercido por las células efectoras inmunes del donante. El trasplante puede efectuarse en distintos momentos de la terapia de la LAM, a pacientes con un amplio espectro de edades y situación basal. La suma de las múltiples variables del procedimiento, de la leucemia y su respuesta a la terapia, y de las circunstancias del propio paciente genera un complejo sistema de interacciones que hay que valorar cuidadosamente para elegir lo más adecuado para cada caso, complicando enormemente las decisiones terapéuticas.

Terapia de mantenimiento

Excepto en la leucemia promielocítica aguda, el mantenimiento con quimioterapia no ha demostrado utilidad en LAM cuando se compara con la terapia habitual de inducción y consolidación referida previamente en pacientes jóvenes. En cambio, es bastante probable que funcionen las terapias con hipometilantes lentos, como azacitidina (Vidaza® y EFG) y decitabina (Dacogen®), en adultos mayores en remisión completa con enfermedad controlada, pero no candidatos a continuar con la quimioterapia.

Con los esquemas de tratamiento actualmente disponibles, la LAM en pacientes no pediátricos tiene una supervivencia al año de solo el 50% y a los 5 años del 19-28%, habiéndose alcanzado un tope de curación inferior al 50% para los adultos jóvenes y menor del 10% para los pacientes mayores de 60 años no aptos para recibir tratamientos intensivos. Por ello, y especialmente para los casos primarios, sigue existiendo una clara necesidad de nuevos tratamientos con terapias dirigidas frente a nuevas dianas moleculares que mejoren los resultados ofrecidos por la quimioterapia (Alegre *et al.*, 2017).

A este respecto, recientemente ha habido dos interesantes innovaciones terapéuticas. La primera de ellas, la midostaurina (Rydapt®), para pacientes con mutaciones en el gen *FLT3*⁶ (13q12), una de las más relevantes identificadas en la LAM con cariotipo normal y que está presente en aproximadamente un 30% de los casos de nuevo diagnóstico en adultos, asociada con un peor pronóstico: tasas de recaída de hasta el 85% a los 5 años del diagnóstico y supervivencias más reducidas (15% a 5 años). Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes con mutaciones en el gen *FLT3* tienen una mutación tipo duplicación interna en tándem de aminoácidos dentro del dominio yuxtamembrana del receptor (FLT3-ITD o *internal tandem duplication mutation*), las cuales se identifican en el 20-30% de los pacientes adultos con LAM y se asocian con un peor pronóstico. En algo menos del 10% de los pacientes se identifica el subtipo FLT3-TKD (*Tyrosine Kinase Domain*), asociado a mutaciones puntuales en el dominio de la segunda tirosina cinasa y cuyo pronóstico es controvertido, pero más favorable (Fathi *et al.*, 2017).

La midostaurina es un nuevo fármaco inhibidor de múltiples tirosina cinasas que aporta cierta innovación a nivel mecanístico ya que, a pesar de ser un inhibidor no-selectivo de estas enzimas, como otros muchos fármacos disponibles en España, incorpora una mayor afinidad sobre los receptores FLT3 y KIT, ausentes del perfil farmacodinámico de otros fármacos, que resulta determinante en sus efectos biológicos. Al unirse a los dominios catalíticos de dichos receptores, inhibe la transducción de señales mediada por ellas: detiene el ciclo celular e induce la apoptosis de células leucémicas. El medicamento, designado como huérfano, ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento por vía oral de pacientes adultos con LAM de nuevo diagnóstico con mutación *FLT3*, en combinación con quimioterapia de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) seguido de tratamiento de mantenimiento en monoterapia en pacientes

⁶ El gen *FLT3* codifica para un receptor tirosina cinasa de clase III que consiste en 5 dominios de tipo inmunoglobulinas, un dominio transmembrana, un dominio citoplasmático yuxtamembrana y dos dominios de tirosina cinasa. FLT3 juega un papel fundamental en la hematopoyesis normal y en el crecimiento celular en células hema-

topoyéticas pluripotenciales y en células progenitoras. En condiciones normales, FLT3 se expresa en células hematopoyéticas inmaduras en la médula ósea y se va perdiendo gradualmente conforme las células maduran y se diferencian. Las formas mutantes de FLT3 están constitutivamente activadas, lo que supone que los blastos leucémicos proliferen y sobrevivan.

que han alcanzado respuesta completa. Adicionalmente, se ha aprobado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva, mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada o leucemia mastocítica.

Los datos de seguridad y eficacia clínica en LAM proceden de un amplio ensayo de fase 3 (N=717) en pacientes adultos con mutación *FLT3*, en que midostaurina (asociado a un régimen de quimioterapia estándar) redujo el riesgo de muerte en un 23% frente al brazo de placebo, prolongando significativamente la mediana de supervivencia global hasta 74,7 meses (vs. 25,6 meses con placebo) e incrementando la supervivencia a largo plazo (5 años) en un 7-8% (51% vs. 44% con placebo). El beneficio clínico –que se considera relevante por el mal pronóstico de estos pacientes y las escasas opciones terapéuticas– se mantenía independientemente de que recibieran TPH, y se confirma por los resultados de variables secundarias como la supervivencia libre de eventos (8,2 vs. 3,0 meses) y la tasa de remisión completa (59% vs. 54%).

El perfil de seguridad de midostaurina en periodos de exposición cercanos a 1 año parece, en líneas generales, aceptable (tasa de interrupción cercana al 3%) y manejable; aunque muchos pacientes experimentan eventos adversos graves (incidencia similar a placebo), la mayoría de ellos se atribuyen a la quimioterapia concomitante. Las reacciones adversas más comunes con el tratamiento con midostaurina derivan de la toxicidad gastrointestinal y hematológica, manifestada como náuseas y vómitos, y citopenias. Por su gravedad (grado ≥ 3) destacan la neutropenia febril (83%), linfopenia (20%), infección relacionada con el dispositivo (16%), dermatitis exfoliativa (14%, ligeramente superior a placebo), hiperglucemia (7%) y náuseas (6%). La evaluación de las dos fases de tratamiento por separado sugirió que la incidencia global de eventos adversos durante el mantenimiento fue menor que durante la fase de inducción/consolidación, en la que se reportaron la mayoría de las alteraciones hematológicas graves (Fernández-Moriano, 2019c).

Así pues, si bien no representa una cura y se requieren futuros estudios para esclarecer algunas incertidumbres sobre su eficacia y seguridad (como el beneficio-riesgo en pacientes de > 60 años), midostaurina se posiciona como alternativa útil en primera línea, y quizá de primera elección para formar parte del tratamiento estándar de pacientes adultos con LAM con mutación *FLT3*.

El otro nuevo fármaco incorporado en 2019 a la terapéutica de la LAM es **gemtuzumab ozogamicina** (Mylotarg®). Con un fundamento similar al ya comentado inotuzumab ozogamicina, se trata de un conjugado compuesto por el anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD33, gemtuzumab, enlazado covalentemente con la molécula pequeña N-acetil- γ -calicheamicina, un producto natural semisintético citotóxico. Así, se dirige específicamente contra las células que expresan CD33 en su superficie, como los linfoblastos leucémicos mieloides, y tras su internalización, libera el derivado de calicheamicina, cuya activación induce roturas del ADN bicatenario de la célula cancerígena, la interrupción del ciclo y la muerte celular por apoptosis. El medicamento, designado como **huérfano**, ha sido oficialmente autorizado para el tratamiento combinado con daunorubicina y citarabina en el tratamiento de pacientes a partir de los 15 años de edad con leucemia mieloide aguda CD-33+ *de novo* no tratada previamente, excepto la leucemia promielocítica aguda.

La eficacia del fármaco en la indicación y pauta autorizadas ha sido adecuadamente contrastada en un amplio ensayo pivotal de fase 3 (N=271), multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto. La adición de dosis fraccionadas –por vía intravenosa– de gemtuzumab ozogamicina a la quimioterapia estándar (esquema 3+7 de daunorubicina más citarabina) demostró un aumento estadísticamente significativo de 7,8 meses en la mediana de supervivencia libre de eventos (SLE) respecto al tratamiento con la quimioterapia exclusivamente (17,3 meses vs. 9,5 meses; HR= 0,56; p= 0,0002), con una reducción del 44% del riesgo de eventos en pacientes *naïve* de 50-70 años. La supervivencia libre de recaídas aumentó en casi 17 meses (28,0 vs. 11,4 meses; HR= 0,53; p= 0,0006), lo cual corrobora la prolongación de la remisión con la combinación. No obstante, el número de

pacientes que alcanza la remisión no varía (no hubo cambios significativos en la tasa de respuesta objetiva) y los resultados de supervivencia global, aunque con tendencia favorable para la combinación, no son concluyentes (mediana de 21,8 vs. 27,5 meses; HR= 0,81; p= 0,1646).

Adicionalmente, otro estudio aleatorizado y controlado (AAML0531; Cooper *et al.*, 2012) investigó el efecto de gemtuzumab ozogamicina en población pediátrica con LAM. Incluyó a un total de 1.022 niños y adultos jóvenes recién diagnosticados (>94% menores de 18 años; mediana de edad 9,7 años), de los cuales 350 pacientes recibieron el fármaco en combinación con la quimioterapia de inducción y consolidación. Aunque la tasa de remisión no se veía mejorada –pero se mantenía en niveles altos de remisión completa (de hasta el 87%)–, el riesgo de recaídas se vio significativamente reducido con la adición del fármaco, con mejoría de la estimación de SLE a los 3 años hasta el 53,1% (vs. 46,9% para la quimioterapia sola; HR= 0,83; IC_{95%} 0,70-0,99; p= 0,04); la tendencia era también hacia una mayor SG a los 3 años (69,4% vs. 65,4%), aunque los resultados no alcanzaban significación estadística (HR= 0,91; IC_{95%} 0,74-1,13; p= 0,39).

Por otra parte, el perfil toxicológico de gemtuzumab ozogamicina parece aceptable, esperable en base al mecanismo de acción del fármaco y clínicamente manejable, si bien la asociación del fármaco a la quimioterapia aumenta la incidencia de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento (87,0% vs. 75,9% en el

brazo control) y de interrupción del tratamiento por los mismos (29,0% vs. 2,9%). Las infecciones y las hemorragias graves destacan como las reacciones adversas más frecuentes, siendo los trastornos hepatobiliares venooclusivos y la trombocitopenia motivos importantes de abandono del tratamiento. La toxicidad del fármaco se reveló mayor en los pacientes pediátricos, con una mortalidad posremisión incrementada que se atribuyó a la neutropenia prolongada.

Así pues, el positivo balance beneficio-riesgo de gemtuzumab ozogamicina sugiere que el fármaco se va a sumar al régimen estándar de tratamiento (daunorubicina con citarabina) para constituir un nuevo “standard of care” en primera línea de los casos de LAM (no promielocítica), independientemente del estado mutacional del gen *FLT3*. Asumiendo que tampoco representa un tratamiento curativo, el beneficio que aporta este fármaco frente a la quimioterapia estándar, aunque moderado, es clínicamente relevante si se considera el alto riesgo de recaídas en la LAM y el pobre pronóstico de supervivencia y la ausencia de alternativas terapéuticas eficaces en casos de enfermedad recidivante. Los pacientes con un riesgo citogenético favorable o intermedio –suponen el 70-80% de los pacientes de nuevo diagnóstico– podrán beneficiarse en mayor medida de la prolongación de la remisión. El fármaco abrió una nueva vía en cuanto a mecanismo de acción en el tratamiento de la enfermedad (Fernández-Moriano, 2019d).

LINFOMA DE HODGKIN

Los linfomas de Hodgkin (LH) son tumores poco frecuentes que consisten en una proliferación, localizada o diseminada, de células tumorales que se originan en el sistema linforreticular y que afecta principalmente los ganglios linfáticos y la médula ósea. El LH es, en realidad, un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides malignas de origen mayoritario en linfocitos B del centro germinal, que se caracteriza histológicamente por la presencia de células de Hodgkin y de Reed-Sternberg (HRS). No obstante, en el ganglio linfático de estos pacientes las células HRS representan solo una pequeña proporción (5%) de las células que ocupan el ganglio; el resto del ganglio está ocupado por un infiltrado inflamatorio formado básicamente por linfocitos T y otras células como eosinófilos, macrófagos, etc. Teóricamente, todas aquellas zonas del organismo que contienen tejido linfoide pueden verse afectadas (hígado, bazo, médula ósea, amígdalas, etc.), aunque esta afectación extraganglionar es poco común, al menos en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

El linfoma se forma a partir de un linfocito que se encuentra en proceso de maduración/activación en el ganglio linfático. En condiciones normales, si dicho linfocito sufre una mutación en los genes que regulan su capacidad para producir anticuerpos, transformándose en una célula incapaz de llevar a cabo su función fisiológica, experimentará un proceso de apoptosis. Sin embargo, algunas mutaciones determinan la aparición de resistencia frente a los mecanismos apoptóticos naturales encargados de eliminar las células que acumulan múltiples deficiencias, mientras otras mutaciones permiten escapar al control de las células encargadas de la vigilancia inmunológica y proliferar de forma incontrolada. Por lo general, el LH comienza a afectar a los ganglios linfáticos del cuello o del mediastino (entre los pulmones y la zona posterior del esternón). También pueden aparecer en los grupos de ganglios linfáticos que están en las axilas, en las ingles, en el abdomen o en la pelvis. En el caso de que se produzca la diseminación de los linfocitos mutados, lo más frecuente es que lo hagan al bazo o al hígado, aunque también pueden diseminarse –con mucha

menor frecuencia– al pulmón, hueso y médula ósea.

El linfoma de Hodgkin se presenta bajo dos formas clínicas principales:

- > El linfoma de Hodgkin clásico (LHc), mayoritario, que representa el 95% de todos los casos. Se divide en 4 subtipos: i) de tipo *escleriosis nodular*, la variedad más frecuente (60-70% de los casos), que incide especialmente en adolescentes y adultos jóvenes; ii) de *celularidad mixta* (20-30%), posiblemente la forma con peor pronóstico; iii) el *rico en linfocitos*, es una forma rara, asociada habitualmente al SIDA; y iv) el *deplecionado de linfocitos*, infrecuente (< 1%) pero algo más común en pacientes con infección por el VIH.
- > El linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (LHPLN): es muy infrecuente –representa solo el 5% de los casos de LH–, tiene un curso clínico y evolución muy diferente del LHc y sus células características son las llamadas “células en palomitas de maíz” (*pop corn cells*), debido a su núcleo polilobulado, y no expresan CD30 (CD30-) pero sí CD20 y CD45, mientras que las células de la forma clásica (LHc) son negativas para estas últimas proteínas en el 60-80% de los casos (Santos *et al.*, 2017).

El LH tiene una incidencia global de 4-5 casos/100.000 habitantes/año, representando el 20-25% de todos los linfomas. Según el Instituto Nacional del Cáncer (NIH) estadounidense, en 2018 los linfomas de Hodgkin constituían el 0,5% de todos los nuevos casos y un 0,2% de los fallecimientos por cáncer en EE.UU., con tasas de supervivencia a 5 años del 87%. La mayoría de los pacientes se diagnostican entre los 15 y los 30 años de edad, con otro pico de incidencia en pacientes mayores de 55 años. El LH es algo más frecuente en varones, si bien el LHc de subtipo escleriosis nodular y los casos que debutan en el primer pico de edad predominan en mujeres.

No parece existir una clara asociación de factores familiares y socioeconómicos con la aparición de la enfermedad, aunque en el caso de los

adolescentes en países occidentales, la enfermedad afecta más frecuentemente a individuos que pertenecen a familias de mayor nivel socioeconómico (Sureda, 2020). En niños es una enfermedad poco frecuente, que representa aproximadamente el 5% de los cánceres infantiles. El registro RETI-SEHOP reporta una incidencia en España de 0,74 casos nuevos por 100.000 en niños de 0 a 14 años en el período 2000-2016.

En líneas generales, la **etiopatogenia** del LH es **desconocida**; pero parece que están implicados factores tanto inmunológicos como genéticos y ambientales. Ciertas peculiaridades epidemiológicas sugieren la posibilidad de que exista algún microorganismo implicado en la etiopatogenia de la enfermedad. Uno de los más frecuentemente asociados es el *virus de Epstein-Barr* (VEB)⁷, dado que presenta una tendencia natural a infectar a los linfocitos B. A este respecto, haber padecido una mononucleosis infecciosa triplica la probabilidad de padecer un LH, e incluso se ha detectado material genético del VEB en el interior de los linfocitos B malignos del LH en aproximadamente la mitad de los casos (hasta en el 75% del subtipo celularidad mixta); no obstante, esta observación es más común en los países en vías de desarrollo (> 90% de los casos) que en los países desarrollados (40%). Según los datos actualmente disponibles, el material genético aportado por el VEB podría colaborar en los mecanismos por los que la célula maligna elude los mecanismos fisiológicos apoptóticos antes de desarrollar el linfoma.

Asimismo, hay datos epidemiológicos que apuntan a la posibilidad de una cierta predisposición genética para desarrollar un LH. De hecho, los familiares en primer grado de los pacientes presentan un riesgo hasta 5 veces mayor de sufrir el linfoma y los gemelos monocigóticos de pacientes con LH tienen una probabilidad casi 100 veces mayor de padecer la enfermedad en relación a los gemelos dicigóticos. En cualquier caso, la probabilidad de una agregación familiar hereditaria (LH familiar) es inferior al 5% de todos los casos.

Desde el punto de vista clínico, hay que subrayar que en el **60-70% de los casos** el paciente se encuentra **asintomático** en el momento del diagnóstico, y consulta por crecimiento ganglionar o por tos persistente seca que conduce al hallazgo de una masa mediastínica en una radiografía de tórax. Según se ha indicado, los ganglios tumorales inflamados se suelen localizar preferentemente en la regiones cervical y supraclavicular (60-80% de casos), sobre todo izquierdas, confundiendo en muchas ocasiones con ganglios inflamados secundarios a infecciones bucales, dentarias o de oídos; otras veces, estos ganglios aumentados de tamaño se localizan en región axilar (10-20%) o inguinal (6-12%), siendo también frecuente la afectación mediastínica en el subtipo de esclerosis nodular. Las adenopatías son de consistencia elástica y generalmente indoloras, aunque en el 10% de los casos –principalmente en pacientes jóvenes– la ingesta de alcohol induce dolor intenso en las adenopatías afectas (*signo de Oster*). Adicionalmente, en aproximadamente 1 de cada 3 casos, se detecta esplenomegalia al diagnóstico, pero el éste debe de confirmarse mediante la biopsia de un ganglio linfático sospechoso.

Otras **manifestaciones** habituales del LH suelen ser:

- > Síntomas constitucionales o B (en un cuarto de los casos): pérdida de peso superior al 10% del peso corporal total en los últimos 6 meses, intensa sudoración nocturna o fiebre persistente, habitualmente baja y vespertina.
- > Prurito pertinaz y generalizado, infrecuente pero muy característico de LH, que puede llegar a anteceder meses o años al diagnóstico.
- > Sintomatología compresiva (cuando el crecimiento ganglionar en el tórax o en el abdomen comprime otras estructuras anatómicas): tos no productiva, molestia retroesternal o disnea de esfuerzo en algunos casos con ensanchamiento mediastínico (en caso de compresión de la tráquea o los bronquios), o dolor abdominal o de espalda

⁷ El virus de Epstein-Barr (VEB) pertenece a la familia de los *herpesvirus*, que también incluye a otros virus patógenos humanos, como el *virus del herpes simple* (VHS) o el *citomegalovirus* (CMV). Se considera el agente causal de la mononucleosis infecciosa, y cerca del

90% de la población general se infecta por VEB durante su infancia o los primeros años de su vida adulta.

- > (en caso de afectación de los ganglios del abdomen).
- > Afectación extraganglionar: es muy excepcional como primera manifestación (< 5% de los casos), sin adenopatías periféricas detectables.

El sistema de clasificación del LH de *Ann Arbor* establece diferentes **estadios** dependiendo del grado de afectación:

- **I:** afectación de una sola región de ganglios linfáticos o de un solo órgano o sitio extralinfático.
- **II:** afectación de 2 o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma, o bien afectación localizada de un solo órgano o sitio asociado extralinfático y sus ganglios linfáticos regionales.
- **III:** afectación de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma que también puede

Terapéutica

Como en algunos otros tumores hematológicos, el objetivo del tratamiento del linfoma de Hodgkin es conseguir la mayor curación de pacientes con la menor toxicidad aguda y a largo plazo. Para ello, es fundamental adecuar el tratamiento al paciente y a las características del LH (estadio, factores pronósticos y respuesta al tratamiento). A grandes rasgos, el tratamiento del LH está basado en la utilización de **poliquimioterapia** en ocasiones asociada a **radioterapia** sobre campo afecto, quimioterapia a altas dosis con TPH autólogo y, más recientemente, se han ido incorporando nuevos fármacos biotecnológicos que se agrupan dentro de la **inmunquimioterapia**.

Si no existen factores adversos y se administra el tratamiento adecuado, el LH se considera actualmente una enfermedad curable en al menos el 75-80% de los pacientes (90% para los primeros estadios I/II y del 70% para los estadios avanzados III/IV en el momento del diagnóstico). En población pediátrica, se ha estimado una supervivencia a 5 años del 97% en niños de 0 a 14 años diagnosticados en la cohorte de 2009-2011.

ir acompañada de la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático, de la complicación del bazo, o de ambos.

- **IV:** afectación diseminada de uno o más sitios extralinfáticos con asociación de ganglio linfático o sin ella, o con afectación aislada de un órgano extralinfático y complicación ganglionar distante (no regional).

El **índice pronóstico internacional** (IPS, *international prognostic score*) utiliza un conjunto de 7 factores de riesgo en el momento del diagnóstico: sexo varón, > 45 años de edad, enfermedad en estadio IV, albúmina sérica < 4 g/dl, hemoglobina < 10,5 g/l, recuento de leucocitos > 15.000/mm³ y recuento de linfocitos < 600/mm³ o < 8% del recuento total de leucocitos. Cada factor puntúa 1 y se considera que un IPS > 4 es desfavorable.

No obstante, a pesar del **buen pronóstico** generalizado, los enfermos que no consiguen una remisión completa tras el tratamiento inicial (5-15%) o los pacientes con recidivas tardías posteriores a una remisión completa (30%) tienen un pronóstico mucho más desfavorable. Ambos tipos de pacientes serán tratados con esquemas de quimioterapia de segunda línea, de carácter más intensivo que los de primera y, sobre todo, con algunos fármacos diferentes a los empleados en primera línea. Si el paciente consigue una respuesta inicial, está indicado consolidarla con quimioterapia a dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (éste no se utiliza como el primer tratamiento para el LH, pero puede recomendarse en pacientes con formas refractarias/recurrentes). Los pacientes que recaen después del TPH autólogo tienen peor pronóstico.

Una excepción la constituye la forma de LH de predominio linfocítico nodular, para la que se dispone de datos contrastados que indican que algunos pacientes mejoran con solo la escisión quirúrgica de la masa tumoral, cuando ello es posible. Además, cuando recaen, las recaídas

no suelen ser tan agresivas y las tasas de supervivencia son un poco mayores que las de la forma clásica de LH.

Radioterapia

Este tratamiento fue el primero que consiguió curar a algunos pacientes con estadios iniciales, pero su uso ha ido decayendo a favor de la quimioterapia. De hecho, actualmente la radioterapia se utiliza casi siempre combinada con quimioterapia, empleando la **radioterapia de campo afectado**, mediante la que se irradian exclusivamente las áreas de los ganglios linfáticos afectados. La modalidad de **tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia** sistémica es el tratamiento estándar para los pacientes con LH en estadio inicial, pues es altamente eficaz y conlleva un muy buen pronóstico, aunque es necesario un seguimiento prolongado con exámenes físicos, test sanguíneos y pruebas de imagen para detectar posibles recaídas y los efectos secundarios a largo plazo de los tratamientos citotóxicos utilizados.

Los **efectos secundarios** inmediatos producidos por la radioterapia dependen del área del cuerpo que se está tratando, y pueden incluir: astenia, reacciones leves en la piel, malestar estomacal y deposiciones líquidas; los pacientes que recibieron radioterapia en el cuello quizá tengan dolor en la boca y/o la garganta. Si bien el riesgo de efectos secundarios a largo plazo ha disminuido con las mejoras en el tratamiento, la radioterapia aún puede causar ciertos problemas de toxicidad, que incluyen cánceres secundarios, infertilidad, inmunidad reducida, problemas de tiroides, enfermedad cardíaca y accidentes cerebrales vasculares.

Es precisamente el riesgo de efectos adversos a largo plazo, como el desarrollo de neoplasias malignas secundarias, el motivo por el cual se ha cuestionado el beneficio de la radioterapia, y algunos grupos de estudio apoyan la quimioterapia sola para esta indicación. Sin embargo, los resultados de un meta-análisis reciente (Blank *et al*, 2017), que ha comparado la combinación de quimioterapia sola y quimioterapia más radioterapia, con el mismo número de ciclos de quimioterapia en ambos brazos, no parece apoyar la preferencia de la quimioterapia sola sobre la combinación con radioterapia. De hecho, la adición de radioterapia a la quimio-

terapia mejoró la supervivencia global en comparación con la quimioterapia sola (cocientes de riesgo instantáneo o *hazard ratio*, HRi= 0,31; IC_{95%} 0,19-0,52; p< 0,00001); asimismo, la administración de quimioterapia y radioterapia mejoró la supervivencia libre de progresión (HRi= 0,42; IC_{95%} 0,25-0,72; p= 0,001). En relación a la mortalidad relacionada con infecciones sobrevenidas (HR= 0,33; IC_{95%} 0,01-8,06; p= 0,5), a un segundo cáncer (HR= 0,53; IC_{95%} 0,07-4,29; p= 0,55) y a enfermedades cardíacas (HR= 2,94; IC_{95%} 0,31-27,55; p= 0,35), no hay evidencia de una diferencia estadísticamente significativa entre la administración de quimioterapia sola y quimioterapia más radioterapia. Para la tasa de respuesta completa, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (HR= 1,08; IC_{95%} 0,93-1,25; p= 0,33).

Quimioterapia

Los regímenes de quimioterapia, asociados o no a radioterapia, implican la administración de diferentes fármacos antineoplásicos cada 2 a 3 semanas, generalmente de forma escalonada. En caso de alcanzar una respuesta completa o parcial, el paciente podrá ser sometido a quimioterapia a altas dosis, seguida de un **TPH autólogo** con células madre de médula ósea que se extraen cuando el paciente está en remisión de la enfermedad después del tratamiento previo; de lo contrario, deberá recibir algún otro esquema. Si tras el TPH autólogo recae, se deberá considerar la opción de un **TPH alogénico** con células de un donante compatible (generalmente, un familiar próximo), a fin de que el sistema inmunitario del donante destruya las células cancerosas del paciente.

En **primera línea**, las combinaciones más ampliamente utilizadas son: **ABVD** –doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina–, que generalmente se administra cada 2 semanas durante 2 a 8 meses, y **BEACOPP** –bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona–. Un meta-análisis (Skoetz *et al*, 2017) con datos de 4 ensayos clínicos que incluyeron a más de 2.800 pacientes ha concluido que el régimen de BEACOPP escalonado aumenta la supervivencia global (HR= 0,74; IC_{95%} 0,57 a 0,97) en relación al de ABVD; en concreto, se observó una reducción del 25% en el número de pacientes

que morirán después de 5 años en el brazo de BEACOPP escalonado en comparación con el de ABVD. Esta ventaja de supervivencia también se refleja en una mayor supervivencia libre de progresión con BEACOPP escalonado (cociente de riesgos instantáneos, HRi= 0,54; IC_{95%} 0,45-0,64), lo cual significa que después de 5 años el número de pacientes que experimentarán un progreso de la enfermedad, recidiva o la muerte en el brazo de BEACOPP escalonado será un 42% inferior en comparación con el de ABVD.

Otros regímenes quimioterápicos empleados en primera línea, aunque con menor frecuencia, son:

- > **CHOP**: doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida y prednisona.
- > **CVP**: vincristina, ciclofosfamida y prednisona.
- > **EPOCH**: doxorubicina, etopósido, ciclofosfamida y prednisona.

En **segunda línea**, muchos de estos tratamientos se brindan en preparación para un trasplante autólogo, pero también para controlar la enfermedad y sus síntomas. Los esquemas quimioterápicos de rescate más utilizados en caso de recaída, por lo general durante 2 semanas consecutivas seguidas de una semana libre, o cada 2 semanas, son:

- > **ICE**: etopósido, ifosfamida y carboplatino.
- > **C-MOPP**: vincristina, procarbazona, ciclofosfamida y prednisona.
- > **DHAP**: cisplatino, dexametasona y altas dosis de citarabina.
- > **ESHAP**: etopósido, cisplatino, metilprednisolona y altas dosis de citarabina.
- > **MINE**: mitoxantrona, etopósido, ifosfamida y mesna.
- > **Regímenes a base de gemcitabina**, tales como **GVD** (doxorubicina, vinorelbina y ge-

mcitabina), **Gem-Ox** (oxaliplatino y gemcitabina) o **GDP** (cisplatino, dexametasona y gemcitabina).

En general, los **efectos secundarios** de la quimioterapia convencional dependen del paciente y de la dosis utilizada, pero pueden incluir: riesgo de infección, náuseas y vómitos, neuropatía periférica, caída del cabello, pérdida del apetito y estreñimiento. En los pacientes tratados con protocolos de quimioterapia intensificados, se observa, además, a cambio de una mayor eficacia, un aumento en el riesgo de leucemia mieloide aguda y de síndrome mielodisplásico secundarios, lo que hace necesario individualizar los tratamientos.

Una opción un tanto especial en segunda línea, aunque solo para pacientes adultos, la constituye el **brentuximab vedotina** (Adcetris®, comercializado en 2014): un conjugado que consta de un anticuerpo anti-CD30 (brentuximab) capaz de dirigir el agente quimioterápico (vedotina) a las células que expresan en su superficie la proteína CD30⁸. El anticuerpo se une selectivamente a la parte extracelular de CD30 presente en la superficie de la membrana, formando un complejo que es internalizado mediante endocitosis. Una vez en el interior celular, el fármaco accede al interior de los lisosomas donde sufre un proceso de escisión proteolítica liberando la vedotina (monometilauristatina E), un potente agente citotóxico que actúa interfiriendo con la polimerización de la tubulina e impide la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando el ciclo celular en fase G₂/M y provocando la activación de los mecanismos de apoptosis (muerte celular programada) y, en definitiva, la muerte celular (AEMPS, 2020).

El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario después de TPH autólogo (o si tras éste tienen alto riesgo de recaída/progresión) o tras ≥ 2 tratamientos previos cuando el TPH autólogo o la

⁸ La proteína CD30, que forma parte de la superfamilia de receptores de Factor de Necrosis Tumoral (TNF), es expresada por los linfocitos B de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHC) y en algunas formas de linfoma no Hodgkin, como el linfoma anaplásico de células grandes (LACG); también en algunas células de tumores sólidos, como el cáncer de testículo de tipo germinal. Además, se

expresa en linfocitos normales (no malignos) de tipo B, T y NK, pero solo en aquellos que hayan sido previamente activados (no en fase de reposo), y débilmente en monocitos (Wang *et al.*, 2018).

poliquimioterapia no es una opción terapéutica. Generalmente, se administra cada 3 semanas durante un máximo de 16 ciclos, aunque a veces se administra cada 4 semanas. Se está evaluando como un complemento o reemplazo de la quimioterapia antes del trasplante para los pacientes con LH recurrente.

Inmunoterapia

Aunque aún no se ha establecido su seguridad y eficacia en población pediátrica, en el último lustro se han incorporado dos opciones en este campo para el tratamiento del LH, como son **nivolumab** (Opdivo®) y **pembrolizumab** (Keytruda®), que inauguraron una vía terapéutica de gran relevancia en oncología. Además de para otras indicaciones, están autorizados en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LH clásico en recaída o refractario después de un TPH autólogo y de tratamiento con brentuximab vedotina, o no candidatos a éstos. Ambos son anticuerpos monoclonales enteramente humanos de la clase IgG₄ que **se unen selectivamente y con gran afinidad a la proteína de muerte programada PD-1** (*programmed death 1*; CD279), un receptor de superficie celular que desempeña un papel importante en la regulación negativa del sistema inmunitario y la promoción de la auto-tolerancia mediante la supresión de la actividad inflamatoria de las células T.

De hecho, PD-1 constituye un punto de control que protege contra la autoinmunidad a través de un mecanismo dual de promoción de la apoptosis en linfocitos T específicos de antígeno en los ganglios linfáticos y, simultáneamente, de reducción de la apoptosis en linfocitos T reguladores (de carácter inmunosupresor, por reducir la inducción y proliferación de los linfocitos T efectoras). Sobre la PD-1 actúan sus ligandos naturales PD-L1 y PD-L2, que son expresados en diversos tipos de células tumorales, así como en las *células presentadoras de antígenos* (CPA), linfocitos B y linfocitos T activados; su unión al receptor provoca la inhibición de la proliferación y de la secreción de citocinas de los linfocitos T efectoras. Es preciso tener en cuenta que el balance de la inmunidad mediada por las células T es determinante en el control de enfermedades infecciosas y del cáncer, así como en el desarrollo de tolerancia inmunológica a

los antígenos propios (a través de las CPAs). La inducción y el mantenimiento de la tolerancia mediada por células T a través de la vía PD-1 limita la respuesta de subpoblaciones de células T efectoras para evitar que se produzca un daño tisular como resultado de una excesiva actividad inmunitaria. En definitiva, la función fisiológica de la vía PD-1 consiste en modular la actividad de las células T para asegurar que el sistema inmunitario no permanezca siempre "encendido" (en estado de hiperactivación) después de cualquier infección viral o bacteriana.

Conviene subrayar que las alteraciones en la interacción de PD-1 y sus ligandos PD-L1 y PD-L2 son utilizadas como un mecanismo de escape inmunológico por parte de las células tumorales, facilitando la proliferación y la distribución distal de éstas. De forma similar, ciertos microorganismos pueden alterar esta vía dando como resultado la persistencia de las infecciones crónicas. En base a lo anterior, la **inhibición del receptor PD-1 potencia la respuesta antitumoral "natural" de los linfocitos T**, incluyendo la producción de citocinas por parte de éstos. Esta estrategia se ha revelado eficaz frente a diversos tipos de cáncer (Figura 10).

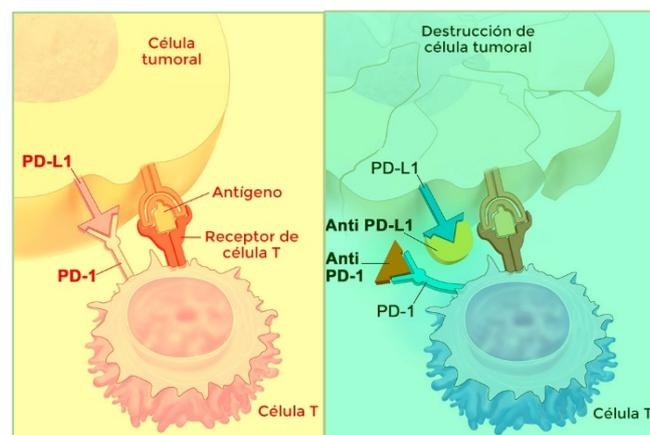


Figura 10. Fundamento del efecto farmacológico de los anticuerpos monoclonales anti-PD-1.

Las redes inmunosupresoras en los linfomas van desde cambios en la composición del microambiente celular hasta distintas vías de señalización, como PD-1/PD-L1. Si bien el ejemplo prototípico de un linfoma que manipula y silencia el sistema inmunitario es el LH,

también otros linfomas, como el de células B mediastínico primario y algunas neoplasias malignas del virus de Epstein-Barr (VEB), utilizan estrategias de supervivencia análogas, mientras que el linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular o el linfoma T angioinmunoblástico ejercen estrategias de escape inmunológico adicionales (Menter *et al.*, 2018).

El LH clásico se caracteriza por alteraciones genéticas casi universales en *9p24.1*, que dan como resultado la expresión constitutiva de los ligandos de PD-1. Esto justifica la gran sensibilidad de los LH al bloqueo PD-1, con tasas de respuesta del 70% en la enfermedad recurrente/refractaria. En la actualidad hay numerosos ensayos clínicos en curso que están probando el uso de inhibidores de la PD-1 en etapas más tempranas del tratamiento y en combinación con diversas terapias. Por su parte, los linfomas no-Hodgkin (LNH) no muestran alteraciones de *9p24.1* y, por tanto, no comparten la vulnerabilidad de los LH al bloqueo de PD-1; sin embargo, algunos subtipos de LNH se salen de la norma y muestran características genéticas o inmunológicas que pueden predecir la sensibilidad al bloqueo de esta vía, como el linfoma primario de células B me-

diastínicas, el linfoma primario del sistema nervioso central y el linfoma testicular primario, que sí albergan alteraciones frecuentes en *9p24.1*, o los linfomas por infección por el VEB, que aumenta la expresión de PD-L1 (Menter *et al.*, 2018).

Conviene recordar que, como se ha observado con otras opciones de inmunoterapia, los efectos antitumorales de nivolumab y pembrolizumab podrían manifestarse de forma retardada (en torno a 2-3 meses) en relación a la quimioterapia estándar, cuyo efecto citotóxico es prácticamente inmediato. Este retardo en la respuesta debe ser considerado antes de iniciar el tratamiento en pacientes cuya enfermedad neoplásica progresa rápidamente o en los que la expectativa de vida sin tratamiento no sea superior a 3 meses.

Por otra parte, el uso inicial de anticuerpos anti-CD20, como rituximab o ofatumumab, en linfoma de Hodgkin todavía es controvertido, ya que algunos indicios apuntan a que podrían desencadenar una enfermedad más agresiva; sin embargo, los pacientes en recaída tras la quimioterapia ABVD pueden alcanzar remisiones hasta del 80% al ser tratados con regímenes combinados con anti-CD20 (Cuéllar, 2018).

LINFOMAS NO-HODGKIN

Los linfomas no-Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos en que se engloban todos los linfomas que no encajan dentro de la definición de linfoma de Hodgkin. Por tanto, son neoplasias linfoides que pueden presentar fenotipo de linfocitos B, T o de células NK (*natural killer*).

A grandes rasgos, en los LNH una célula linfoide inmadura, detenida en un determinado estadio madurativo, se reproduce de forma incontrolada, causando con el tiempo el aumento de tamaño del órgano en el que se producen. Dado que el tejido linfático se encuentra en todo el cuerpo, los linfomas pueden aparecer en cualquier parte del organismo y, a partir de allí, diseminarse a otros órganos y tejidos. En la mayoría de los casos empiezan con una infiltración en un ganglio linfático (formas ganglionares),

pero algunos subtipos específicos pueden aparecer diseminados y estar restringidos a otros órganos como el aparato digestivo, la piel, el cerebro, el bazo, el riñón u otros órganos (formas extraganglionares).

La clasificación de los LNH de la OMS establece dos grandes grupos, según el origen: linfomas de células B (linfoma linfoblástico agudo de células B, leucemia de células pilosas, plasmocitoma, linfoma de Burkitt, etc.) y los linfomas de células T y de células NK (linfoma linfoblástico agudo precursor de células T, micosis fungoide, linfoma extranodal de células T, leucemia agresiva de células NK, linfoma anaplásico de células grandes, etc.). Los de linfocitos B representan el 80-90% de los LNH y los T el 10-20%, mientras que los de células citotóxicas NK tie-

nen una frecuencia marginal. Tanto en las neoplasias linfoides B como en las T se distinguen dos tipos de transformación neoplásica, uno que se origina a partir de las células precursoras y el otro a partir de las células periféricas.

Desde un punto de vista clínico, los LNH se pueden dividir en dos grandes grupos en función de su velocidad de crecimiento:

- **Linfomas agresivos, de crecimiento rápido o de alto grado**, que tienden a crecer y extenderse rápidamente y suelen provocar síntomas graves. Los más frecuentes son: linfoma difuso de células grandes B (supone un tercio de todos los linfomas), linfoma de células del manto, linfoma T periférico, linfoma de Burkitt y linfoma linfoblástico.
- **Linfomas indolentes, de crecimiento lento o de bajo grado**, que tienen un comportamiento menos agresivo, con adenopatías de años de evolución y con estado general conservado, incluso aunque puedan hallarse muy extendidos (estadios III y IV). Los más frecuentes son: linfoma folicular, linfoma linfoplasmocítico (macroglobulinemia de Waldenström), linfoma de la zona marginal y los linfomas cutáneos T (micosis fungoide y síndrome de Sézary).

Los LNH representan el 4-5% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados al año, ocupando el quinto lugar en frecuencia; así, por ejemplo, según el *Instituto Nacional del Cáncer* (NIH) estadounidense, en 2018 los LNH supusieron el 4,3% de los nuevos casos de cáncer en EE.UU. y el 3,3% de los fallecimientos por esta causa, situándose la tasa de supervivencia a 5 años entre 2008 y 2014 en el 71%. En las últimas décadas se ha registrado un aumento en las tasas de incidencia y de mortalidad por los LNH, principalmente en países industrializados; por ejemplo, se ha constatado un aumento especialmente acusado de las tasas de incidencia de los LNH en España e Italia. El aumento afecta a todos los grupos de edad adulta, aunque el mayor aumento se registra en los sectores de edad más avanzada de la población.

Si bien la mediana de presentación se sitúa en torno a los 50 años, los LNH pueden aparecer

en cualquier edad de la vida, siendo algo más comunes entre los hombres y entre pacientes con enfermedades del sistema inmunitario (SIDA, inmunodeficiencias, receptores de trasplantes de órganos, enfermedades autoinmunes), infecciones (gastritis por *Helicobacter*, virus de Epstein-Barr), y pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia. La incidencia general de LNH en España oscila entre los 10 y los 12 nuevos casos/100.000 habitantes/año. Aunque de forma **menos frecuente**, es un tipo de cáncer que **también puede afectar a los niños**, habiéndose descrito una incidencia para los LNH (no Burkitt) en nuestro país de 0,67 casos nuevos por 100.000 en niños de 0 a 14 años en el período 2000-2016; y de 0,54 casos nuevos por 100.000 para el linfoma de Burkitt en ese mismo periodo.

La **etiopatogenia** de los LNH varía entre los distintos tipos, aunque tienen en común ciertos factores de riesgo, como tener un sistema inmune debilitado (ya sea por una enfermedad hereditaria o tras un trasplante de órganos), edad elevada, antecedentes familiares, exposición a agentes tóxicos (herbicidas) e infecciones por algunos virus (virus linfotrópico de células T del ser humano tipo 1 -HTLV-1-, VIH o VEB) y bacterias (*Helicobacter pylori*).

De forma similar, Los **síntomas** de los LNH son muy **variables** y dependen de cada tipo específico de linfoma y de los órganos que estén afectados. Un gran porcentaje de pacientes son diagnosticados al detectarse una adenopatía. Resulta característico que los pacientes sintomáticos pueden presentar fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso (cuando estas tres manifestaciones se presentan a la vez se habla de grupo de **síntomas B**), fatiga e infecciones de repetición. También pueden producirse manifestaciones como consecuencia del crecimiento del tamaño del bazo (molestias abdominales), de la compresión de un órgano por un tumor de gran tamaño (tos, dolor lumbar o abdominal) o del mal funcionamiento de un órgano por su infiltración por las células cancerosas.

Terapéutica

El tratamiento de los LNH es variable en función del tipo de linfoma, la edad y el estado general del paciente, la extensión de la enfermedad y la progresión de la misma. Como norma general, los linfomas indolentes, a pesar de que a veces pueden hallarse muy extendidos por el organismo, tienen una muy lenta evolución, por lo que pueden no requerir tratamiento inmediato tras el diagnóstico; en ellos, la respuesta al tratamiento suele ser buena pero casi nunca curativa del todo, por lo que, con el tiempo, el linfoma volverá a aparecer. Contraria y paradójicamente, los LNH agresivos, que tienen una evolución más rápida que obliga a tratarlos rápidamente, suelen responder muy bien al tratamiento, siendo frecuente alcanzar la remisión completa de la enfermedad, con ausencia de síntomas y de enfermedad y, en muchos casos, su curación.

El tratamiento de los **linfomas indolentes o de bajo grado** puede variar entre los distintos subtipos. Así, en el linfoma folicular (el más frecuente) y en pacientes asintomáticos, la **abstención terapéutica** se considera la actitud más adecuada; en pacientes con enfermedad localizada, la **radioterapia** puede ser el mejor tratamiento. Para el resto de pacientes, no existe un tratamiento que pueda considerarse estándar, pero los actuales se basan en el empleo de **rituximab**, un anticuerpo monoclonal contra el receptor CD20, asociado a uno o varios –hasta 4– **agentes quimioterápicos clásicos**, antineoplásicos del tipo de los agentes alquilantes (ciclofosfamida, bendamustina) o antimetabolitos (fludarabina). Por ejemplo, se consideran las siguientes combinaciones más comunes: **CHOP+R** (la asociación de rituximab a un régimen cuádruple de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), **CVP+R** (rituximab más ciclofosfamida, vincristina y prednisona), **FCM+R** (rituximab más fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona) o **FND+R** (rituximab más fludarabina, mitoxantrona y dexametasona).

Ese tipo de tratamientos permite alcanzar tasas de respuesta global de hasta un 90%, que son completas hasta en el 60% de los casos primarios. La duración media de la respuesta oscila entre 1 y 4 años. Si no hay respuesta al tratamiento o la enfermedad vuelve a aparecer,

puede plantearse un esquema quimioterápico diferente, generalmente añadiendo un escalón más en combinación, que podrá incluir también otros anticuerpos monoclonales o fármacos contra nuevas dianas terapéuticas. En algunos casos, en función de la respuesta, la edad y estado general del paciente, se podrá considerar realizar un TPH de médula ósea autólogo o alogénico.

En ciertos tipos de linfomas, como los MALT, el tratamiento se basa en combatir el estímulo antigénico que ha originado la transformación neoplásica (infecciones, procesos inflamatorios locales, enfermedades autoinmunes, etc.) por lo que el tratamiento puede consistir únicamente en el tratamiento de la infección o la patología causal, si bien en estadios avanzados o si el linfoma no responde a estos tratamientos suele ser necesario añadir al mismo quimioterapia convencional, asociada o no a rituximab.

Por otra parte, el tratamiento de los **linfomas agresivos o de alto grado** también es variable en función del tipo de linfoma, su extensión, la edad y estado general del paciente. Así, en el más frecuente, el linfoma difuso de células grandes B, el esquema quimioterápico más empleado es el **CHOP+R**, con una frecuencia de administración y número de ciclos variable según cada caso. La radioterapia puede ser efectiva para tratar áreas afectas localizadas o masas muy grandes. El TPH (normalmente autólogo y, más excepcionalmente, alogénico) queda limitado en estos LNH agresivos a los pacientes refractarios al tratamiento de primera línea o en recaída, siempre que la enfermedad permanezca quimiosensible.

En líneas generales, la **radioterapia** clásica se utiliza solo en el tratamiento de LNH para reducir adenopatías que causan síntomas compresivos en pacientes refractarios a otros tratamientos. Aunque la irradiación corporal total en pequeñas dosis ha arrojado resultados satisfactorios en algunas ocasiones, el uso más habitual es en administración local en zonas de adenopatías, hígado o bazo para obtener una paliación sintomática transitoria.

Incluso con un tratamiento óptimo, el **pronóstico** es muy variable para cada subtipo de LNH. Así, por ejemplo, en los linfomas foliculares, a

pesar de la escasa probabilidad de curación completa con el tratamiento, la supervivencia es muy prolongada y la mayoría de pacientes viven más de 10 años después del diagnóstico. Los linfomas agresivos, como ya se ha indicado, suelen responder muy bien al tratamiento y la probabilidad de curación de un paciente con un linfoma difuso de células grandes que pueda recibir el tratamiento de forma correcta se sitúa en el 60-80%. El Registro RETI-SEHOP recoge unas cifras supervivencia a 5 años del 89% para los pacientes con LNH –incluyendo linfomas de Burkitt– diagnosticados en España en la cohorte de 2009-2011.

Tras aportar una visión general de los fármacos específicos más interesantes usados en el tratamiento del LNH (aunque hay más), se abordarán las particularidades de algunos LNH que con más frecuencia afectan específicamente a niños.

Fármacos anti-linfoma

La **bendamustina** (Levact® y EFG) es un agente antitumoral alquilante cuyos efectos antineoplásicos y citocidas se basan esencialmente en un entrecruzamiento de las cadenas del ADN dobles y simples por alquilación, alterando, como resultado, las funciones de la matriz del ADN y de su síntesis y reparación. Ha demostrado una clara superioridad sobre el clorambucilo en pacientes con leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) ⁹ intolerantes a la fludarabina, consideraba como tratamiento de referencia (en combinación con rituximab y cicfosfamida), si bien la toxicidad de bendamustina también es algo mayor que la del clorambucilo; con todo, el balance beneficio/riesgo parece claramente favorable a la bendamustina. También se ha mostrado eficaz en pacientes con LNH indolentes que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab.

Los análogos de purinas, **fludarabina** y **cladribina**, son algo más eficaces y menos tóxicos que los agentes alquilantes, produciendo remisiones más prolongadas en LLCP, si bien tampoco han demostrado ventajas sustanciales con respecto a la supervivencia global, al menos en monoterapia. En pacientes previamente no tratados, con fludarabina se obtiene un 30-40% de respuestas completas y un 8-20 % de respuestas parciales, con una mediana de duración de la respuesta de más de 2 años y una supervivencia estimada a los 6 años del 80%. La respuesta máxima se obtiene en 2-3 meses y, en caso de no conseguirse respuesta, se debe detener el tratamiento. Los pacientes con enfermedad refractaria o en recaída tras diversos tratamientos previos han demostrado respuestas importantes en el 30-60% de los casos (15-40% respuestas completas y, adicionalmente, un 15-50% respuestas parciales). Por su parte, la cladribina actúa tanto sobre linfocitos (proliferantes o en reposo) como monocitos. En pacientes no tratados previamente se ha obtenido un 25% de respuestas completas y un 60% de respuestas parciales, con una mediana de duración de la respuesta superior a 8 meses. En pacientes previamente tratados, se ha obtenido un 5% de respuestas completas y un 40% de respuestas parciales, con una mediana de duración de la respuesta de 4 meses.

La **pixantrona** (Pixuvri®) es una aza-antraquinona citotóxica del grupo de los antineoplásicos intercalantes de ADN, que se diferencia de las antraciclinas (doxorubicina y otras) y antraquinonas (mitoxantrona) autorizadas en que es solo un inhibidor débil de la topoisomerasa II¹⁰, y en que alquila directamente el ADN: se intercala entre las parejas de bases de la doble hebra y forma aductos estables de ADN mediante la formación de enlaces covalentes, con la consiguiente estabilización del complejo ADN-topoisomerasa II y deformación de la estructura normal, todo lo cual provoca roturas de la cadena doble y el bloqueo de la síntesis de

⁹ La leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP) son la misma enfermedad, considerados un subtipo de LNH de escasa malignidad (crecimiento lento) debido a la proliferación de linfocitos inmaduros neoplásicos, con la única diferencia de que en la LLC la mayoría de las células cancerosas están en la sangre y la médula ósea, mientras que en el LLCP la mayoría de las células cancerosas están en los ganglios linfáticos. Es una entidad muy rara antes de los 40 años, con una mediana de la edad en el momento del diagnóstico de 72 años.

¹⁰ También conocida como ADN girasa, la topoisomerasa II es un enzima de importancia capital en los procesos de reproducción celular y, particularmente, para provocar un giro reversible alrededor de la horquilla de replicación, evitando que la cadena de ADN en formación se enrede durante la separación mitótica, lo que supondría la rotura del nuevo ADN.

nuevo ADN. Además, como incorpora un heteroátomo de nitrógeno en la estructura anular y no tiene grupos cetónicos, tiene un menor potencial para la generación de especies reactivas del oxígeno, fijación de hierro y formación de metabolitos alcohólicos que se consideran responsables de la toxicidad cardiaca de las antraciclina. El medicamento fue autorizado para la monoterapia en pacientes adultos con LNH de linfocitos B agresivos, multirrecidivantes o resistentes al tratamiento.

Por otro lado, los receptores **CD20** son antígenos transmembrana que están presentes en la superficie celular de los linfocitos B, tanto normales como malignos (incluyendo las formas maduras, proliferantes y diferenciadas), donde actúan como receptores moleculares del antígeno Bp35, una proteína fosforilada responsable de la restricción de la diferenciación de los linfocitos B, que es expresada durante las fases más precoces. Esta circunstancia condujo al desarrollo de anticuerpos específicos, como **rituximab** (Mabthera® y los biosimilares Rixathon®, Truxima®, Riximyo® y Ruxience®), capaces de provocar la destrucción selectiva de linfocitos B –aunque sin distinción entre fisiológicos y malignos– como consecuencia de una combinación, en diferentes grados, de efectos celulares de citotoxicidad y fagocitosis mediadas por anticuerpos, así como apoptosis independiente de la cascada de caspasas (inducción directa) y citotoxicidad dependiente del complemento. Se considera que la citotoxicidad y la fagocitosis celulares mediadas por anticuerpos son los mecanismos antineoplásicos principales de este tipo de anticuerpos anti-CD20.

El rituximab ha demostrado eficacia en pacientes con leucemia linfocítica crónica intensamente pretratados (50% de respuesta global), con posibilidad de retratamiento (44% de respuesta global) y disminución del tamaño del tumor (87% de los pacientes). En combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona), la tasa de respuesta se eleva hasta un 95% de los pacientes. La combinación de rituximab con fludarabina y ciclofosfamida requiere una función renal normal y un estado general adecuado, además de que la presencia de determinadas anomalías citogenéticas (como la *del17p*) son predictores de mala respuesta al tratamiento, lo que limita su utilidad. Cuando la fludarabina

no sea apropiada, se considerará el clorambucilo, o mejor aún la bendamustina, como alternativas para la primera línea de tratamiento, especialmente en pacientes de edad avanzada y comorbilidad importante.

Actualmente, rituximab tiene aprobada una única indicación en pacientes pediátricos: en combinación con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes de edad ≥ 6 meses hasta < 18 años con linfoma B difuso de célula grande (LBDCG) CD20 positivo en estado avanzado no tratado previamente, linfoma de Burkitt/leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras) o linfoma similar a Burkitt. Además, tiene diversas indicaciones en pacientes adultos: i) en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes adultos con LNH folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente, sean quimiorresistentes o estén en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia; ii) en el tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción; y iii) en combinación con quimioterapia CHOP en el tratamiento de pacientes adultos con LNH difuso de células B grandes CD20+.

Continuando con los agentes biológicos, el **obinutuzumab** (Gazyvaro®, autorizado en 2014) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁ κ modificado por glicoingeniería que también se une y actúa específicamente sobre el bucle extracelular de CD20 en la superficie de linfocitos pre-B y B maduros malignos y no malignos, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células de plasma normales u otro tejido normal. La modificación de la parte Fc de la molécula aumenta la afinidad por los receptores de Fc γ RIII en células efectoras inmunes, tales como células NK, macrófagos y monocitos, en comparación con los anticuerpos no modificados.

Obinutuzumab forma parte del tipo II de anticuerpos anti-CD20 utilizados en terapéutica. Mientras que los de tipo I –como rituximab– actúan fundamentalmente mediante un potente efecto citotóxico dependiente del complemento, mediado por la inducción de translocación del CD20 en grandes microdominios lipídicos, los de tipo II –como obinutuzumab–

tienen un efecto citotóxico directo (muerte celular directa, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos por el reclutamiento de células efectoras inmunes FcγRIII+) mucho más marcado que su efecto dependiente del complemento. Así, los de tipo II son significativamente más potentes que los de tipo I en la inducción de apoptosis de células CD20+, tanto normales como malignas, permitiendo alcanzar una mayor depleción de linfocitos B que el rituximab.

En su caso, obinutuzumab está autorizado para el tratamiento, en combinación con clorambucilo, de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) no tratados previamente y con comorbilidades que les hace no ser adecuados para el tratamiento basado en una dosis completa de fludarabina. Adicionalmente, se ha aprobado frente al LNH folicular: en pacientes no tratados previamente (naïve) en combinación con quimioterapia seguido de monoterapia de mantenimiento en pacientes que alcanzan algún tipo de respuesta, y, en combinación con bendamustina seguido de monoterapia en mantenimiento, en pacientes que no han respondido o han progresado en ≤ 6 meses después del tratamiento con un régimen con rituximab. Sin embargo, no se ha establecido su seguridad y eficacia en niños y adolescentes de < 18 años de edad, por lo que no se ha autorizado en población pediátrica.

El **ibritumomab tiuxetán** (Zevalin®) es un anticuerpo monoclonal que une de forma específica al receptor CD20 presente en la gran mayoría de los linfocitos B humanos y, estando ligado a un agente quelante (el tiuxetano), actúa como anclaje de un radioisótopo del **itrio** (^{90}Y), un radionúclido emisor de radiación beta de baja penetración (5-10 mm) y con una vida media de 64 h. Se trata, por consiguiente, de un *agente quimioinmunoradioterapéutico*, en el que la fracción biológica es un anticuerpo IgG₁ anti-CD20, que “localizará” a los linfocitos B, tanto fisiológicos como malignos, que es la población celular cuya malignificación conduce al desarrollo del LNH folicular, y una vez unido a ellos,

permite que el ^{90}Y ejerza su capacidad de destruir las células diana y las células vecinas. El tratamiento previo con rituximab –a una dosis más reducida en comparación con la monoterapia autorizada– es necesario para eliminar las células B circulantes, lo que permite que el ibritumomab tiuxetan marcado con ^{90}Y libere la radiación a los linfocitos B del linfoma de un modo más específico.

Esta forma de inmunoradioterapia para las fases avanzadas de LNH folicular da lugar a tasas relativamente altas de respuesta, superiores al rituximab, incluso en pacientes refractarios a otros tratamientos antineoplásicos (incluyendo al propio rituximab), con respuestas que llegan a alcanzar en una minoría de pacientes una duración superior a 3 años, aunque dada la fase avanzada de desarrollo del linfoma y la refractariedad a otras terapias, previsiblemente no puede considerarse éste como un parámetro de especial relevancia clínica. El medicamento, una vez marcado con ^{90}Y , está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con LNH folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab, si bien no se ha establecido el beneficio después de rituximab asociado a la quimioterapia; también como tratamiento de consolidación después de la inducción de la remisión en pacientes con LNH folicular no tratados anteriormente.

Por último, se puede destacar la incorporación reciente de un agente quimioterapéutico específico como el **idelalisib** (Zydelig®, comercializado en España en 2016), que inhibe selectivamente la unión del ATP al dominio catalítico, y con ello, la actividad¹¹ de la fosfatidilinositol 3-cinasa p110δ (PI3Kδ), cuya actividad enzimática está potenciada en las neoplasias malignas de linfocitos B, al estar implicada en numerosas vías bioquímicas de señalización que impulsan la proliferación, supervivencia, migración y retención de las células tumorales en los tejidos linfoides y en la médula ósea. El efecto final del proceso es la inducción de la apoptosis y la inhibición de la proliferación de las células tumorales primarias y de las líneas celulares derivadas de los linfocitos B tumorales. El

¹¹ Inhibe así la fosforilación del fosfatidilinositol, un segundo mensajero lipídico clave, y previene la fosforilación de Akt (proteína cinasa B).

medicamento ha sido autorizado, en combinación con rituximab, para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica que han recibido ≥ 1 tratamiento anterior, o bien como tratamiento de 1ª línea en presencia de delección en 17p o mutación de *TP53* en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento. Además, se indica en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con linfoma folicular refractario a 2 líneas de tratamiento anteriores.

Las peculiaridades del tratamiento en los distintos subtipos de LNH fueron ampliamente revisados y publicados en PAM (Cuéllar, 2018).

Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt, también conocido como **linfoma de células pequeñas no hendidas**, es un LNH agresivo de células B poco frecuente y que afecta sobre todo a pacientes jóvenes, siendo el subtipo de LNH mayoritario en población pediátrica. En un amplio porcentaje de casos se puede apreciar una translocación entre alguno de los cromosomas de los pares 8 y 14 – *t(8;14)*–, que se traduce en la activación del protooncogén *c-MYC*. Se distinguen 3 formas clínicas con características y manifestaciones distintas:

- **Endémico:** en África ecuatorial es la neoplasia más frecuente entre niños; se asocia a la presencia del virus Epstein-Barr en el 95% de los casos.
- **Esporádico:** se presenta en todo el mundo y afecta sobre todo a niños y adultos jóvenes; constituye una tercera parte de los linfomas en población pediátrica.
- **Asociado a inmunodeficiencia:** específicamente asociado a la infección por VIH o en pacientes trasplantados que estén recibiendo medicación inmunosupresora. Esta forma, la *esporádica del adulto*, es la más habitual en España, si bien representa tan solo el 2% de todos los linfomas. Se caracteriza por un inicio muy agresivo con grandes masas ganglionares y afectación extramedular; cuando la afectación medular es importante se le denomina leucemia linfoblástica B madura o leucemia de Burkitt.

El tratamiento de primera línea debe iniciarse de inmediato tras el diagnóstico y se basa en la **quimioterapia intensiva** con dosis elevadas. El

tratamiento más habitual asocia ciclofosfamida, metotrexato, citarabina, rituximab y la profilaxis de la infiltración del sistema nervioso central. El TPH no está indicado como tratamiento de primera línea y se reserva para pacientes con mal pronóstico.

Linfoma anaplásico de células grandes

El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) es una variedad de LNH muy agresiva que deriva de linfocitos T y que debe separarse del resto de los linfomas de células T por su pronóstico más favorable y su respuesta al tratamiento. Se diferencian dos formas, la sistémica y la cutánea (esta última es común entre pacientes infectados por el VIH y se suele presentar como un nódulo benigno que desaparece por sí solo o se disemina a muchos lugares en la piel, aunque sin carácter canceroso), y en conjunto representan aproximadamente el 3% de todos los LNH en adultos y el 10-30% de los linfomas infantiles.

Tiene la peculiaridad de expresar la proteína CD30 y la evolución clínica depende en buena medida del estatus *ALK*: aunque el LACG puede presentarse a cualquier edad, el subtipo ALK+ es más frecuente en menores de 30 años y predomina en varones, mientras que la forma ALK- es más frecuente en mayores, sin diferencia entre sexos. La *cinasa del linfoma anaplásico* (ALK, por sus siglas en inglés), también conocida como receptor de la tirosina cinasa de ALK o CD246, se trata de un enzima que en los seres humanos está codificada por el gen *ALK* y que desempeña un papel importante en el desarrollo del cerebro y ejerce sus efectos sobre neuronas específicas. Sin embargo, el gen *ALK* puede actuar como un oncogén de tres maneras diferentes: a través de la formación de un gen de fusión con otros genes, mediante la obtención de copias adicionales de genes o con mutaciones del código de ADN para el propio gen. Más de la mitad de los casos de LACG se asocian con una determinada *translocación* entre los cromosomas 2 y 5, denominada *t(2;5)(p23;q35)*, que crea un gen de fusión de *ALK* y de la nucleofosmina (NPM), de tal manera que la fracción 3' de la ALK (proveniente del cromosoma 2 y que codifica para el dominio catalítico), está fusionada a la porción 5' de NPM, proveniente

del cromosoma 5. El producto de fusión formado (*NPM/ALK*) se traduce en una proteína quimérica denominada p80, que es oncogénica y característica de este tipo tumoral.

Al momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes con LACG presentan enfermedad avanzada, con síntomas sistémicos (sobre todo, fiebre elevada) y afectación extranodal. La médula ósea suele estar infiltrada en un elevado número de casos. En la mayoría de los pacientes el pronóstico es favorable, con una supervivencia media a los 5 años de aproximadamente el 60%. Se considera factor de buen pronóstico la regresión espontánea de las lesiones y de mal pronóstico la extensión extracutánea del tumor.

En cuanto al tratamiento, la combinación de quimioterapia de tipo CHOP o ABVD, a la que en estadios localizados puede añadirse la radioterapia, constituye la base terapéutica del LACG, que permite alcanzar una remisión completa en el 70-80% de los pacientes ALK+. Más recientemente, varios agentes nuevos han ofrecido la oportunidad de un cambio en el paradigma para el manejo de las formas de LACG, tanto quimiosensibles como resistentes a la quimioterapia. El desarrollo de inhibidores de ALK después de la identificación del gen de fusión EML4-ALK en el cáncer de pulmón no microcítico ha abierto nuevas posibilidades para el LACG ALK+. La expresión uniforme de CD30 en la superficie celular de LACG ha dado la oportunidad para la terapia con anticuerpos anti-CD30. Por otro lado, la reevaluación de la vinblastina, que ha demostrado una notable actividad como agente único incluso frente a una enfermedad recurrente, ha llevado a la consideración de un enfoque revisado para la terapia de primera línea. El advenimiento de inmunoterapias, como los anti-PD-1 nivolumab y pembrolizumab también ha proporcionado otra opción (Prokoph *et al.*, 2018).

Linfoma linfoblástico de células T

El linfoma linfoblástico es un tipo de LNH agresivo que **afecta especialmente a niños**. Se clasifica según si es de precursores B o T, siendo la afectación de células T lo más habitual. Las células tumorales son las mismas que las de la **leucemia linfoblástica aguda (LAL)**; de hecho,

la enfermedad solo se clasifica como LNH linfoblástico y se trata como tal si la proporción de blastos en la médula ósea es inferior al 25% y no existen blastos en sangre periférica; en caso contrario, se clasifica y trata como leucemia linfoblástica aguda (LAL). En el momento del diagnóstico, más del 90% de los pacientes se halla en estadios avanzados (III y IV) de la enfermedad y un 60% acaba desarrollando LAL.

Desde el punto de vista terapéutico, la combinación de quimioterapia habitual en otros linfomas agresivos, como el régimen CHOP, no ofrece buenos resultados. Por ello, el tratamiento debe basarse en esquemas propios de la LAL –anteriormente comentados– para conseguir tasas de remisión elevadas (70-90%) en niños, que serán mucho menores en adultos. Debido a la pobre respuesta al tratamiento en adultos, en ocasiones se recomienda la administración de altas dosis de quimioterapia seguidas de un TPH autólogo o, fundamentalmente, alogénico.

Linfoma difuso de células B grandes

Por último, merece una mención el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), que se comenta aquí no porque afecte a niños primordialmente, sino por los avances recientes en su tratamiento. Se trata de un LNH agresivo, con una gran prevalencia, que representa alrededor del 30% de todos los LNH, y del cual se ha reportado una incidencia global de 50-60 nuevos casos por millón de habitantes y año, creciente a medida que aumenta la edad media de la población, ya que, aunque se observa en cualquier edad, la mediana de los pacientes con LDCGB está en torno a 55 años.

La evolución de este tipo de linfoma es agresiva y su pronóstico depende mucho de la edad del paciente, su estado general, la extensión del tumor y la respuesta al tratamiento. Se han descrito dos subtipos: el linfoma difuso de tipo centro germinal y el de célula B activada; este último tiene peor pronóstico. No obstante, hasta el 80% de los pacientes jóvenes se pueden curar, disminuyendo esta probabilidad con el aumento de la edad.

El tratamiento de primera línea de estos linfomas se basa en la asociación de **quimioterapia** y **radioterapia** sobre áreas afectas localizadas o

de gran tamaño (masa mediastínica). El esquema quimioterápico más empleado en la actualidad es el CHOP+R, con una frecuencia de administración y un número de ciclos variable según cada caso. La radioterapia puede ser efectiva para tratar áreas afectas localizadas.

Para el tratamiento de pacientes con LDCGB recidivante/refractario, el tratamiento suele consistir en quimioterapia de rescate basada en platino, con la posible adición de rituximab. El TPH autólogo es utilizado posteriormente en menos de la mitad de pacientes, refractarios al tratamiento de primera línea o en recaída, en que la enfermedad permanezca quimiosensible. En los no candidatos al TPH (> 50%) o aquellos que recidivan tras el mismo, se han descrito tasas de supervivencia libre de eventos a los 4 años del 46-56%, y solo pueden tratarse con pixantrona en monoterapia, que

aporta aumentos de supervivencia libre de eventos y supervivencia global, respectivamente, de 2,7 y 2,6 meses (vs. quimioterapia clásica). Pero, tras 2 o más líneas, no hay tratamiento estándar y la calidad de vida es muy pobre. De manera interesante, es precisamente en ese escenario clínico, solo en pacientes adultos, en el que se han autorizado, con resultados clínicos realmente prometedores, los dos primeros medicamentos CAR-T anti-CD-19 de fabricación industrial comercializados en España: **tisagenlecleucel** (Kymriah®) –comentado en el apartado de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda–, y **axicabtagén ciloleucel** (Yescarta®), de fundamento y mecanismo prácticamente idéntico al primero (Fernández Moriano, 2019e).

PREVENCIÓN

Como se ha sugerido anteriormente, el amplio desconocimiento de la etiología y de los factores de riesgo implicados en la patogenia de los cánceres infantiles imposibilita una actuación eficaz sobre una prevención primaria. Para ello, es condición *sine qua non* avanzar en el conocimiento de la etiopatogenia de los cánceres pediátricos y resulta necesario iniciar proyectos de investigación que evalúen exhaustivamente la participación de los factores de riesgo constitucionales y medioambientales presentes en esa población pediátrica, a fin de que algunos de ellos puedan prevenirse.

Hasta entonces, el núcleo central de la lucha contra esta enfermedad reside en un diagnóstico adecuado y en estadios tempranos¹², crucial para el pronóstico, y en la optimización del tratamiento farmacológico y/o quirúrgico, que están enfocados a una **prevención secundaria**

que busca disminuir la progresión a fases avanzadas de las neoplasias malignas, con terapias menos agresivas y mejor calidad de vida de los pacientes, y una reducción del riesgo de complicaciones y mortalidad. A este respecto, uno de los mejores ejemplos entre los cánceres pediátricos es el cribado del neuroblastoma en las primeras fases de la vida mediante la detección precoz de los metabolitos de las catecolaminas.

Se debe mencionar también la necesidad de que padres y profesionales sanitarios se familiaricen y sean capaces de detectar precozmente los signos de alarma sugerentes de leucemias o linfomas en la edad pediátrica, que se citarán en el apartado siguiente. De igual modo, es preciso advertir que la emergencia sanitaria provocada por la COVID-19 a nivel mundial ha complicado aún más el ya de por sí difícil proceso diagnóstico y terapéutico de los tumores por el retraso de las revisiones médicas. Esto ha

¹² Algunos autores han planteado que, de forma general, cuando una enfermedad neoplásica maligna se diagnostica ya ha transcurrido más del 90% de la vida biológica tumoral, habiéndose perdido las mayores oportunidades para controlar el proceso.

supuesto que algunas voces de expertos se alcanzan ante el diagnóstico de algunos tumores en estadios avanzados que podrían haberse detectado en revisiones médicas rutinarias. Resulta necesario concienciar a la población, por tanto, de que las reticencias a acudir a un centro médico a una revisión o ante la aparición de cierto signo/síntoma clínico por el miedo al contagio por SARS-CoV-2 pueden conllevar un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad potencialmente más grave que la propia COVID-19.

Por otra parte, también se debe citar en este apartado la relevancia de la **prevención de otras patologías** en pacientes pediátricos oncológicos. Por ejemplo, estos pacientes requieren la adaptación de los calendarios vacunales, ya que presentan necesidades especiales de vacunación una vez finalizado el tratamiento, sobre todo, de quimioterapia. Un reciente estudio observacional retrospectivo (Fernández-Prada *et al.*, 2018) evaluó los datos vacunales –de acuerdo a las indicaciones oficiales del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría– de una cohorte de 99 niños de 0 a 14 años que recibieron quimioterapia en un hospital entre 2009 y 2015. Se incluyeron en el análisis los datos de 51 pacientes (71% varones, 45% con tumores hematológicos), de los

cuales el 71% tenía registrada la recepción de alguna vacuna tras el tratamiento, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas entre el cumplimiento del calendario y el tipo de tumor, el sexo o la edad. En su mayoría, los pacientes habían recibido la vacuna difteria-tétanos-tosferina o difteria-tétanos (55%), meningococo C (41%) y gripe estacional (39%), siendo la tasa de adaptación de calendario posquimioterapia de solo el 10%. Así, la vacuna frente a neumococo conjugada 7valente o 13valente fue administrada en el 22% de los niños evaluados, pero solo se completó con polisacáridica 23valente en el 18% de los casos; ninguno recibió vacunación frente a hepatitis A. Los autores concluyen que existe un importante margen de mejora en la adaptación de la vacunación posquimioterapia en niños con cáncer. Frente a ello, la participación de los profesionales sanitarios en programas de formación y la derivación de estos pacientes a las específicas Unidades de Vacunas podría mejorar la tasa de adaptación garantizando una correcta inmunización.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos de actuación y competencias, pueden contribuir al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los pacientes pediátricos con cánceres hematológicos y a sus familias. Teniendo en cuenta las particularidades comentadas en la presente revisión, lo más habitual es que la administración parenteral de los ciclos de quimioterapia antineoplásica y de los tratamientos más recientes de inmunoterapia se hagan en el medio hospitalario –para monitorizar directamente la respuesta del paciente y atender de forma inmediata cualquier complicación–, contexto en el que la figura del farmacéutico especialista cobra una especial relevancia en la consecución de los objetivos del proceso farmacoterapéutico. Una reseña merece su implicación en los tratamientos con las innovadoras terapias CAR-T, como se verá más adelante.

No obstante, la gran mayoría de niños con cáncer retorna a continuación a sus domicilios y, en muchos casos, vuelven a realizar su vida cotidiana, si bien continuando con un tratamiento antitumoral por periodos prolongados; además, cada vez son más los tratamientos –de mantenimiento– que se administran por vía oral en el ámbito ambulatorio. En esos casos, en que la adherencia representa un pilar fundamental del tratamiento, el papel del farmacéutico comunitario es también crucial para alcanzar el éxito terapéutico.

Así, atendiendo al hecho de que cada día más dos millones de pacientes y usuarios acuden a las más de 22.000 farmacias comunitarias españolas, y que en ellas se ofrecen al año más de 182 millones de consejos sanitarios, parece evidente el potencial divulgador del farmacéutico como profesional sanitario, así como su incuestionable papel para canalizar hacia el médico a personas con problemas relevantes de salud, para un estudio clínico detallado. La oficina de farmacia constituye un centro accesible y ubicuo capaz de suministrar una información rigurosa, pieza clave para aumentar la visibilidad de las neoplasias hematológicas en la sociedad, y ofrecer un servicio sanitario de máximas garantías y con la debida confidencialidad. Contribuye también a la detección precoz de este tipo

de tumores, a la promoción de un uso racional de los medicamentos (a fin de prevenir los problemas relacionados con los mismos), y facilita la disponibilidad de numerosos medicamentos oncológicos, con claras implicaciones en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

Dado el alto impacto sanitario y emocional que tienen estas patologías, con la integración efectiva del farmacéutico en los equipos multidisciplinares de atención primaria y especializada, se pueden identificar varias **vías asistenciales** enfocadas al abordaje de los pacientes y al asesoramiento práctico a familiares.

I. Educación sanitaria orientada a la prevención

El farmacéutico puede y debe aportar a los pacientes información fácilmente comprensible, pero con rigor científico, sobre: a) los medicamentos: incidiendo sobre su objetivo y mecanismo, las peculiaridades de conservación (si las hubiera), el momento óptimo de administración, la posibilidad e importancia de interacciones con otros medicamentos (incluidos los de automedicación), etc.; y b) su pauta de administración: se puede aconsejar la adaptación de la toma coincidiendo con eventos cotidianos o aportar diagramas que ayuden a relacionar la medicación con hábitos de vida.

A la hora de afrontar una enfermedad como una neoplasia pediátrica, es importante transmitir, con la sensibilidad adecuada, que se trata de un proceso grave pero curable en un alto porcentaje de pacientes. No obstante, los tratamientos quimioterapéuticos son comúnmente largos y tienen una toxicidad para nada desdeñable que interferirá de forma importante con la calidad de vida de los pacientes. En ese contexto, la vida de toda la familia deberá reorganizarse, para lo cual el trabajo en las Unidades de Oncopediatría hospitalarias de psicólogos, trabajadores sociales y voluntarios se antoja crucial. Se debe advertir a los familiares de que, aun con un tratamiento exitoso, los niños convivirán a largo plazo con un riesgo notable de efectos adversos y recaídas, y que estarán sometidos “de por

vida” a revisiones médicas frecuentes, debiendo vigilar más de cerca su estado de salud y el cumplimiento de hábitos de vida saludables.

En esa línea, uno de los aspectos más importantes para asegurar una mejor salud es la educación nutricional. Por un lado, el propio cáncer y sus tratamientos pueden desencadenar un estado de malnutrición debido a una disminución de la ingesta por afecciones del tubo digestivo (que, en el ámbito hospitalario muchas veces hacen necesaria la alimentación parenteral, con sonda nasogástrica o a través de gastrostomía) y/o a una situación de anorexia característica de la fisiopatología de algunas leucemias o linfomas. Las alteraciones nutricionales se suelen asociar también con el tipo o estadio del tumor, ya que los más avanzados cursan con una situación de hipermetabolismo debida a la respuesta inmunitaria e inflamatoria ante la enfermedad. E, incluso, una alimentación inadecuada puede aumentar la incidencia de determinados tipos de cánceres en la edad adulta.

Para una mayor información se puede recurrir a publicaciones específicas que recogen las recomendaciones dietéticas más beneficiosas para pacientes oncológicos pediátricos (Beas *et al.*, 2016; Aguerri, 2019). Entre ellas, se pueden destacar: i) presentar los alimentos de forma atractiva y no ofrecer alimentos que resulten desagradables; ii) aumentar el número de comidas, disminuyendo la cantidad de alimentos en cada una de ellas; y iii) proporcionar preferentemente alimentos de alto contenido calórico y/o proteico: carnes, pescados, huevos, legumbres, cereales, derivados. Se debe tener en cuenta que, además de impedir una adecuada tolerancia al tratamiento, la malnutrición agrava el estado de inmunosupresión al que está sometido el paciente oncológico, debido al menos en parte a la disminución de las proteínas circulantes, del metabolismo oxidativo y del filtrado glomerular, lo cual provocará una reducción de la vida media de los fármacos y, por tanto, de su acción, así como un aumento de toxicidad. Otro elemento a considerar es que se puede alcanzar cierto grado de prevención primaria asegurando un consumo elevado de frutas y verduras, así como de suplementos de ácido fólico, durante la gestación; se ha consta-

tado cierto efecto protector de esta suplementación contra la leucemia, el neuroblastoma, y otros tumores del SNC en niños (Bhoite, 2016).

Por otra parte, conviene recordar a pacientes y familiares que los cánceres hematológicos y su tratamiento implican un riesgo incrementado de padecer infecciones en comparación a un sujeto sano. Las infecciones de las vías respiratorias son frecuentes y, potencialmente, las más graves, por lo que se pueden recomendar ciertas medidas básicas para reducir el número de episodios: evitar el contacto directo con familiares o personas sintomáticas, extremar la higiene o evitar en la medida de lo posible las aglomeraciones en épocas de gripe. Tal y como se está repitiendo en la pandemia por COVID-19, el lavado frecuente de manos también adquiere relevancia en determinadas situaciones (por ejemplo, en el interior de hospitales), y en momentos de especial susceptibilidad (por ejemplo, tras un trasplante) puede ser recomendable portar una mascarilla quirúrgica o filtrante que evite la transmisión aérea de microorganismos patógenos. Otras medidas sencillas para minimizar la probabilidad de infecciones son: una dieta variada y equilibrada, una buena hidratación, ejercicio físico regular y moderado y evitar el tabaco o las aglomeraciones en ambientes cerrados.

Además, desde la farmacia se puede ejercer una **acción social** crucial, mediante el asesoramiento y orientación de los niños y adolescentes con nuevo diagnóstico, y, sobre todo, de sus padres (y hermanos), para que se enroquen en asociaciones de pacientes que les brindarán información muy diversa, acompañamiento, apoyo (incluyendo el aspecto económico) y diversos servicios socio-sanitarios, como asistencia psicológica. Dos buenas opciones son, por ejemplo, el foro de pacientes y ex-pacientes de la [Fundación Josep Carreras](#) o la [Federación Española de Padres de Niños con Cáncer](#). Esta última es una entidad sin ánimo de lucro, constituida en 1990 y que coordina la actividad de 21 asociaciones integrantes repartidas por toda España, todas fundadas y presididas por madres y/o padres voluntarios afectados; su objetivo básico es el de fomentar y desarrollar las medidas necesarias para conseguir que los niños y adolescentes con cáncer tengan las máximas oportunidades de diagnóstico, tratamiento y curación.

II. Promoción del diagnóstico temprano

Habida cuenta de que prácticamente ningún caso de cáncer pediátrico está relacionado con factores de riesgo evitables (a diferencia de otros tipos de cáncer en adultos, como el de piel o el de pulmón), se considera que en la actualidad la mejor medida preventiva para evitar las complicaciones y la mortalidad es la detección precoz, que pueda permitir un tratamiento temprano (ya que el momento de inicio es un factor decisivo en su eficacia). No obstante, ésta no es sencilla en el caso de tumores hematológicos, puesto que las manifestaciones no son específicas y se pueden confundir con otras afecciones, y a menudo no debutan clínicamente hasta fases avanzadas.

En este sentido, desde la farmacia comunitaria, el farmacéutico puede actuar como agente centinela teniendo presentes los **signos de alarma** que pueden sugerir o hacer sospechar de la presencia de una leucemia o un linfoma. Entre ellos, se pueden destacar los siguientes:

- > Fiebre de origen desconocido.
- > Pérdida de peso y/o astenia marcada sin causa aparente.
- > Palidez, petequias o hematomas sin causa identificada o dolor de huesos generalizado (4-6 semanas y sin justificación); el dolor de espalda persistente puede ser un síntoma de enfermedad oncológica.
- > Inflamaciones (de ganglios linfáticos) o “bultos” localizados que aumentan de tamaño progresivamente sin que exista fiebre ni dolor; la inflamación abdominal también puede ser una señal de alarma.
- > Tos persistente o dificultad para respirar.
- > Sudoración excesiva, especialmente nocturna.
- > Alteraciones visuales, incluyendo pérdida visual y estrabismo.
- > Dolor de cabeza persistente y vómitos, posiblemente asociados a irritabilidad no justificada en el niño.

Para más detalles, se recomienda consultar la [Guía de Atención Temprana de Cáncer en Niños y Adolescentes](#) de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). En

cualquier caso, ante cualquiera de dichas manifestaciones, la actuación del farmacéutico debe incluir indispensablemente la **derivación del paciente al pediatra** para un diagnóstico preciso. Los niños con antecedentes en la familia pueden ser más propensos a desarrollar algunos tipos de tumores hematológicos con implicación de factores genéticos y se recomienda su monitorización más estrecha. También existe asociación entre algunos síndromes y el cáncer pediátrico, como entre el síndrome de Down y la leucemia, o entre la neurofibromatosis y los tumores del sistema nervioso central.

III. Optimización de la farmacoterapia

Una vez establecido el diagnóstico de leucemia o linfoma, el farmacéutico, como profesional sanitario experto en el medicamento, debe velar por el uso seguro y eficaz de los mismos, para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Esto es aplicable tanto en el entorno hospitalario, donde acudirán los pacientes a recibir los ciclos de quimioterapia o a la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos, como, con igual o mayor relevancia, a nivel ambulatorio, pues hay que recordar que el farmacéutico comunitario conoce toda la medicación que utilizan estos pacientes, no solo la medicación prescrita frente al cáncer, sino también los tratamientos para enfermedades concomitantes, medicamentos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc. De forma general, las instrucciones dadas por parte del hematólogo/oncólogo tienen que ser estrictamente seguidas por el paciente, aunque pueden ir complementadas con otras del médico de atención primaria relativas a los cuidados y precauciones cotidianas o a la prescripción de cualquier tratamiento de continuación o complementario.

En el momento de la **dispensación** de cualquier medicamento prescrito en el curso de la enfermedad, el farmacéutico comprobará que el paciente cuente con toda la información necesaria para que el uso del mismo sea efectivo y seguro. Para ello, es conveniente averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, por ejemplo, alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta o interacciones con otros medicamentos (o alimentos), una duplicidad o una situación fisiológica

especial. Si es la primera vez que el paciente va a utilizar dicho medicamento, la labor del farmacéutico será asegurar que el paciente y los familiares conocen para qué es y cuál es su correcto proceso de uso. Si no fuera la primera vez (dispensación de continuación), evaluará si el medicamento está siendo eficaz y seguro, fundamentalmente verificando si ha habido cambios en el tratamiento (dosis, pauta posológica, duración del tratamiento, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema que pudiera hacer sospechar de una posible reacción adversa, interacción, contraindicación, etc. Además de los medicamentos prescritos, en muchas ocasiones el propio paciente solicitará consejo al farmacéutico sobre los diferentes síntomas que van apareciendo.

Como en otras enfermedades que requieren tratamientos prolongados, incluyendo los episodios de recaída, la adherencia terapéutica ha sido descrita como uno de los factores de mayor influencia sobre los resultados de la farmacoterapia de las leucemias y linfomas. Si bien es cierto que los pacientes pediátricos suelen cumplir adecuadamente los ciclos de medicación oncológica (los padres son plenamente conscientes de la gravedad de la enfermedad y de la importancia del cumplimiento del tratamiento), nunca está de más reforzar la **promoción de la adherencia** desde la farmacia, especialmente las fases de tratamiento de mantenimiento por vía oral¹³. Las estrategias para asegurar una implicación activa en el tratamiento deben desarrollarse de forma personalizada, con el paciente y la familia, fomentando su confianza en los fármacos administrados; pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos, debiendo siempre recordarse que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de recaídas, complicaciones o ingresos hospitalarios, hasta la aparición de efectos secundarios o incluso de mortalidad.

Por otra parte, tras una dispensación de inicio o de continuación, y especialmente en los tratamientos prolongados, un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico** (ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente) permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la farmacoterapia. La **farmacovigilancia** ante posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación, en su caso, al Sistema Nacional de Farmacovigilancia), y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones del tratamiento antineoplásico revertirán en una mejor calidad de vida de los pacientes pediátricos. Además, mediante una actitud vigilante, la detección precoz desde la farmacia comunitaria u hospitalaria de los signos y síntomas que acompañan a una posible recaída o refractariedad a una línea de tratamiento y a las potenciales complicaciones derivadas de la quimioterapia (infecciones, tumores secundarios, etc.) también puede contribuir a activar la ruta asistencial que asegure un cambio de tratamiento temprano. Para todo ello, junto a la recomendación de consultar las fichas técnicas autorizadas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente y que recientemente se han aprobado diversas alternativas terapéuticas, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la base de datos BOT PLUS, que permite, entre otras funcionalidades, la detección y evaluación de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos y/o principios activos.

Con la incorporación de las primeras **terapias CAR-T** a la práctica clínica habitual, se abre otro novedoso campo de actuación asistencial para con los pacientes pediátricos oncohematológicos, donde los farmacéuticos hospitalarios pueden jugar un papel crucial (Revuelta *et al.*, 2019), ya que los protocolos farmacoclinicos de

¹³ Algunos trabajos han descrito tasas de adherencia al tratamiento de mantenimiento con a 6-mercaptopurina del 85% y a me-

totrexato del 81% en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (Wu *et al.*, 2018); esas tasas son menores en pacientes adolescentes (> 12 años).

fabricación y uso de estos medicamentos, altamente especializados, tienen lugar en el ámbito hospitalario, con intervención también de servicios como hematología, neurología y medicina intensiva. Pero también será imprescindible la participación de profesionales de

atención primaria –entre ellos, el farmacéutico comunitario– en el seguimiento de resultados en salud y la monitorización de la seguridad de estos medicamentos (Figura 11).



Figura 11. Oportunidades para la colaboración de los farmacéuticos en el manejo de los pacientes tratados con medicamentos CAR-T

Cuando en un determinado hospital se cursa ante el Ministerio de Sanidad la solicitud de tratamiento de un paciente concreto con estas terapias, y ésta se autoriza, la adquisición de los medicamentos CAR-T comerciales la realizan los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH) a través de las plataformas que han puesto en marcha los laboratorios y que permiten coordinar los distintos pasos del proceso; los farmacéuticos participan así en a la hora de gestionar la orden de compra en los sistemas de gestión farmacoeconómica. Durante todo el circuito, el equipo que atiende al paciente (hematólogos, farmacéuticos especialistas y otros profesionales sanitarios) debe hacerse responsable de mantener la trazabilidad del producto de la aféresis en los sistemas de información, a través de mecanismos como el código SEC (*Single European Code*), que permite asegurar la trazabilidad de tejidos y células en toda la Unión Europea, junto a otros identificadores que cada centro considere (número de historia clínica, fecha de nacimiento, etc.). De igual modo, los SFH se implican a la hora de la recepción del medicamento, de forma que se comprueba la identidad del medicamento (fármaco, dosis,

SEC de la aféresis, lotes, caducidad, etc.) con los datos que constan en la solicitud; también se comprueban la integridad del producto y las condiciones de conservación durante el envío.

Los SFH garantizarán la seguridad de la administración centrándose en algunos puntos críticos:

- Antes de la infusión, es necesario verificar que el paciente y el medicamento son correctos conforme a la prescripción médica, dado que tanto tisagenlecleucel (Kymriah®) como axicabtagén ciloleucel (Yescarta®) son terapias autólogas y se consideran medicamentos de alto riesgo por su perfil de seguridad. El estado del paciente se tiene que valorar minuciosamente: ausencia de infecciones activas, compromiso del sistema nervioso central, toxicidades en curso o cambios analíticos, entre otros.
- Debe asegurarse la disponibilidad en la unidad de hospitalización de sistemas de infusión sin filtros y otros equipos según los protocolos de administración intravenosa de

medicamentos en cada institución. Yescarta® puede administrarse tanto por bomba peristáltica como por gravedad en unos 30 min, a diferencia de Kymriah® que solo puede hacerse por gravedad y debe administrarse a una velocidad de 10-20 ml/min. Los centros deben contar con equipos para el manejo de posibles reacciones anafilácticas dada la presencia de componentes murinos en el CAR. Durante la infusión, debe asegurarse la disponibilidad de medicamentos adecuados para el manejo de estas reacciones y tocilizumab para el síndrome de liberación de citocinas (SLC); hay que tener en cuenta que el día previsto para la administración de los linfocitos T CAR, se recomienda que los pacientes inicien levitiracetam 750 mg/12 h durante 30 días para la profilaxis de las convulsiones producidas por el SLC.

- Todo el equipo clínico que atiende al paciente debe estar específicamente entrenado para reconocer y manejar estas toxicidades de forma temprana. Así, los síntomas de alerta del SLC son fiebre, dificultad para respirar, náuseas y vómitos, diarrea, etc. y representan una urgencia si se presentan; los síntomas de alerta de toxicidad neurológica incluyen confusión, temblor o dificultades para hablar, siendo también recomendable acudir urgentemente al hospital si se presentan.
- Por último, es preciso establecer un registro de la administración integrado en los sistemas de información del hospital, de forma que la información esté disponible para todo el equipo asistencial del paciente.
- Al alta, el paciente debe recibir información por parte de su equipo clínico que le permita identificar de forma precoz los síntomas asociados a la toxicidad neurológica y al SLC.

Se le debe indicar que tiene que permanecer cerca de un centro hospitalario que pueda manejar estas toxicidades al menos en las 4 semanas posteriores a la administración del medicamento; el paciente tampoco deberá conducir o utilizar maquinaria peligrosa al menos durante las 8 semanas siguientes a la administración.

Del mismo modo que los pacientes que están en las unidades de hematología y trasplante, quienes reciban medicamentos CAR requerirán terapia de soporte, la cual debe estar protocolizada tanto a nivel hospitalario como extrahospitalario, puesto que puede prolongarse más allá de la estancia en el centro. Algunos ejemplos son la fluidoterapia intravenosa, la nutrición artificial, las heparinas de bajo peso molecular para la tromboprofilaxis en los pacientes encamados, alopurinol o rasburicasa para la prevención del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con alta carga tumoral que reciben quimioterapia, antiinfecciosos para la profilaxis de las infecciones bacterianas o fúngicas, y la utilización de los factores estimulantes de colonias para la neutropenia o el manejo de la anemia. A nivel de farmacia comunitaria, el farmacéutico también deberá tener en cuenta que el uso de vacunas con virus vivos atenuados y, sobre todo, de corticoides está contraindicado en estos pacientes, salvo valoración previa por el equipo de hematología. Se ha planteado incluir alertas en los sistemas de prescripción y dispensación asociadas a estos pacientes a lo largo de todo el sistema de salud (atención primaria, especializada, farmacia comunitaria), de forma que se haga una doble verificación previa a la utilización de corticoides.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica de blinatumomab (Bincyto®). 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151047001/FT_1151047001.pdf.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica de brentuximab vedotina (Adcetris®). 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112794001/FT_112794001.pdf.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica de clofarabina (Evoltra®). 2016. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06334005/FT_06334005.pdf.
- **Aguerrí Matute M.** Programa de Educación para la Salud: Recomendaciones nutricionales domiciliarias en Oncología Pediátrica. Trabajo de Fin de Grado. Universidad de Zaragoza. 2019. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/88148/files/TAZ-TFG-2019-630.pdf>.
- **Alegre A, Lahuerta JJ.** Capítulo 19. En: *Pregrado en Hematología*. Ed. Moraleda JM. 4ª edición. Madrid. 2017.
- **Alegre Amor A, Arriero García Á, Jiménez Barral E, Comago Navascués J.** Tratamiento farmacológico de las neoplasias hematológicas. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 271-300.
- **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391-405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- **Beas Morales A, Jiménez Fonseca P, Joaquín Ortiz C, Martín Oliveros A, Mateos Lardiés AM, Pérez Segura P et al.** Guía de Actuación Nutricional en Pacientes Oncológicos en la Farmacia Comunitaria. 2016. Editorial Glosa, Barcelona. Disponible en: <https://www.aecc.es/sites/default/files/migration/actualidad/publicaciones/documentos/guia-nutricional-farmacia-sefac.pdf>.
- **Bhoite E.** Importance of nutrition in pediatric oncology. *Indian J Cancer*. 2016; 53: 211-2. DOI: 10.4103/0019-509X.197738.
- **Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N.** Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin Lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 4: CD007110. DOI: 10.1002/14651858.CD007110.
- **Blatt J, Copeland DR, Bleyer WA.** Late Effects of Childhood Cancer and its Treatment. En: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 2002; 1303-29.
- **Cooper TM, Franklin J, Gerbing RB, Alonzo TA, Hurwitz C, Raimondi SC et al.** AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2012; 118(3): 761-69.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Linfomas. *Panorama Actual Med* 2018; 42(414): 511-31.
- **Fathi AT, Chen YB.** The role of FLT3 inhibitors in the treatment of FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2017; 98(4): 330-6. DOI: 10.1111/ejh.12841.
- **Fernández Moriano C.** Axicabtagén ciloleuce (Yescarta®) en linfoma difuso y linfoma primario mediastínico de células grandes andes B. *Panorama Actual Med*. 2019e; 43(426): 907-15.
- **Fernández Moriano C.** Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®) en leucemia mieloide aguda. *Panorama Actual Med*. 2019d; 43(426): 930-9.
- **Fernández Moriano C.** Inotuzumab ozogamicina (Besponsa®) en leucemia linfoblástica aguda de células B. *Panorama Actual Med*. 2019a; 43(426): 940-8.
- **Fernández Moriano C.** Midostaurina (Rydapt®) en leucemia mieloide aguda y en mastocitosis. *Panorama Actual Med*. 2019c; 43(423): 495-507.
- **Fernández Moriano C.** Tisagenlecleucel (Kymriah®) en leucemia linfoblástica aguda de células B y linfoma difuso de células grandes B. *Panorama Actual Med*. 2019b; 43(422): 339-51.
- **Fernández Prada M, Rodríguez Martínez M, García García R, García Corte MD, Martínez Ortega MC.** Adaptación de los calendarios de vacunación en población pediátrica que ha recibido quimioterapia. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2018; 36(2): 78-83.
- **Ferrís Tortajada J, Ortega García López-Ibor Aliño JB.** La etiología y la prevención del cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61(1): 1-4.
- **Fesnak A, O'Doherty.** Clinical Development and Manufacture of Chimeric Antigen Receptor T cells and the Role of Leukapheresis. *Eur Oncol Haematol*. 2017; 13(1): 28-34.
- **Ibáñez IM, Martínez OC, Parareda A, Mora J, de Torres Estella J, Valls C et al.** Evaluación de la pubertad y la función gonadal en pacientes pediátricos supervivientes de un cáncer infantil. *Anales de Pediatría*. 2007; 66(3): 331.
- **Menter T, Tzankov A.** Mechanisms of Immune Evasion and Immune Modulation by Lymphoma Cells. *Front Oncol*. 2018; 8: 54. DOI: 10.3389/fonc.2018.00054.
- **Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Fernández-Delgado R, Barreda Reines MS et al.** Cáncer infantil en España: Estadísticas 1980-2017. Informe Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) - XI Congreso de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas, Alicante, Mayo de 2018. Disponible en: https://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RETI-SEHOP_1980-2017.pdf.
- **Pineda-González A, Águila-Calero G, Acosta-Hernández A, Ramírez-Méndez M.** Enfoque integral del dolor por cáncer en pacientes en edad pediátrica. *Rev. Finlay (online)*. 2020; 10(3). Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/796>.
- **Prokoph N, Larose H, Lim MS, Burke GAA, Turner SD.** Treatment Options for Paediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): Current Standard and beyond. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(4). pii: E99. DOI: 10.3390/cancers10040099.
- **Revuelta Herrero JL, Marzal Alfaro B, Escudero Vilaplana V, Herranz Alonso A.** Los medicamentos del futuro ya son una realidad: linfocitos T CAR. *Panorama Actual Med*. 2019; 43(423): 469-476.
- **Santos MAO, Lima MM.** CD20 role in pathophysiology of Hodgkin's disease. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2017; 63(9): 810-3. DOI: 10.1590/1806-9282.63.09.810.
- **Sanz MA, Carreras E.** Manual de Hematología Clínica. Madrid: Antares. 2015.
- **Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B.** Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin Lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 5: CD007941. DOI: 10.1002/14651858.CD007941.
- **Sureda A.** Linfoma de Hodgkin. Fundación Josep Carreras contra la leucemia. Disponible en: <http://www.fcarreras.org/es/linfomadehodgkin> (actualizado a agosto de 2020).
- **Wang Y, Nowakowski GS, Wang ML, Ansell SM.** Advances in CD30- and PD-1-targeted therapies for classical Hodgkin lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2018; 11(1): 57. DOI: 10.1186/s13045-018-0601-9.
- **Wu YP, Stenehjem DD, Linder LA, Yu B, Parsons BG, Mooney R et al.** Adherence to Oral Medications During Maintenance Therapy Among Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Medication Refill Analysis. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2018; 35(2): 86-93. DOI: 10.1177/1043454217741877.
- **Yélamos C, García G, Fernández B, Pascual C, García-Saenz JA.** Asociación Española contra el Cáncer. El cáncer en los niños. Disponible en: <https://www.aecc.es/sites/default/files/migration/actualidad/publicaciones/documentos/guiareducida.pdf> (acceso a 16 de noviembre de 2020).